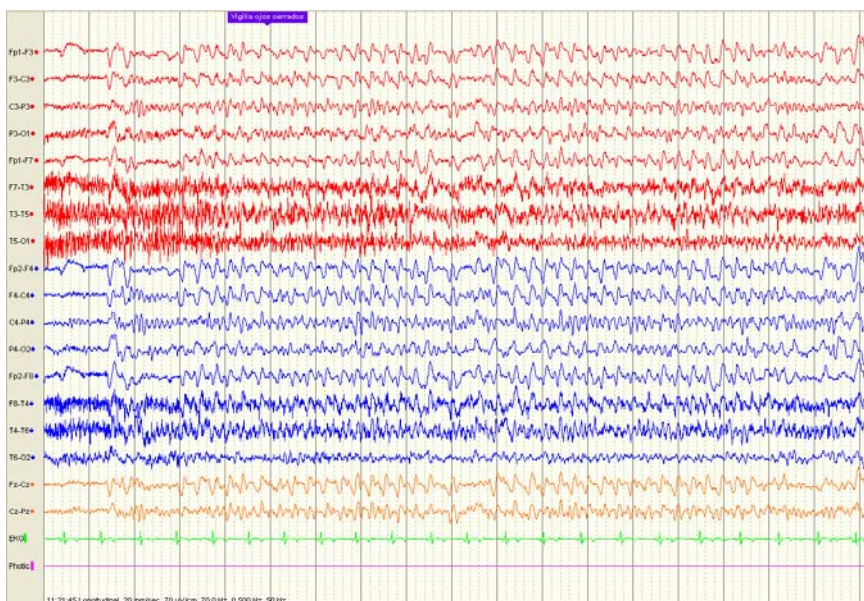




Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina

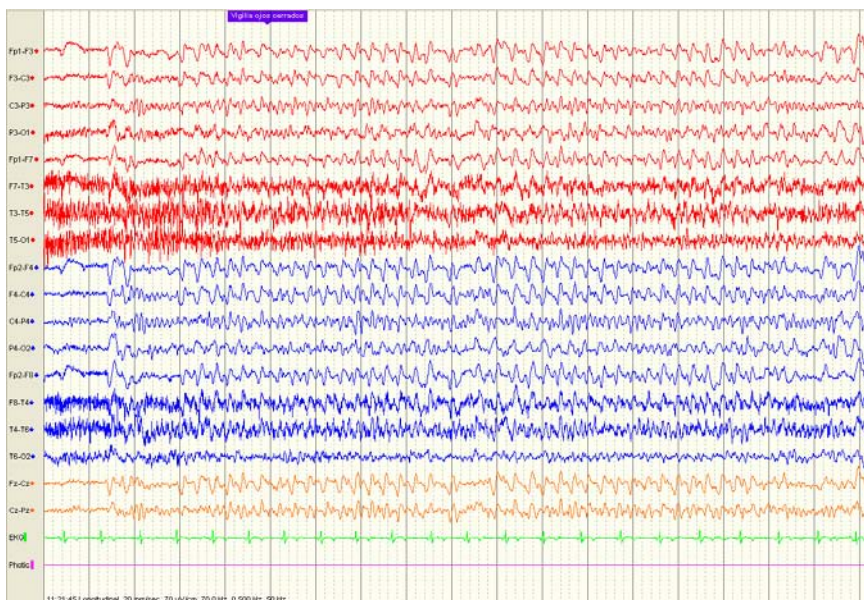
CROMOSOMOPATÍAS Y EPILEPSIA. PATRONES ELECTRO-CLÍNICOS.



TESIS DOCTORAL

**MARÍA ESPERANZA MARÍN SERRANO
MADRID, 2012**

CROMOSOMOPATÍAS Y EPILEPSIA. PATRONES ELECTRO-CLÍNICOS.



Trabajo de investigación que presenta:

M^a Esperanza Marín Serrano

Médico especialista en Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda de Madrid.

Para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid en
el Programa de Doctorado en Neurociencia

Dirigido por el Doctor:

Profesor Bernardo Dalla Bernardina

Director del Servicio de Neuropsiquiatría Infantil A.O.U.I. en el Hospital Policlínico Universitario Gianbattista Rossi de Verona, y Profesor Ordinario de Neuropsiquiatría en la Universidad de Verona.

Tutora:

Profesora Isabel de Andrés

Catedrática del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid.

Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

2012

Autorización y valoración de la Tesis por parte del Director



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA
CATTEDRA DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE
Direttore: Prof. Bernardo Dalla Bernardina

ANTECEDENTES DE LA CUESTION Y OBJECTIVOS PROPUESTOS

Nella parte introduttiva viene sottolineato in maniera puntuale ed aggiornata come l'epilessia possa presentarsi con fenotipi clinici estremamente variabili che spesso sfuggono ai tentativi anche molto recenti ed aggiornati di classificazione delle crisi e delle epilessie. Altrettanto puntuale è la sottolineatura della frequente base genetica di molte epilessie che esordiscono in età pediatrica e come in tale ambito siano frequenti i disordini cromosomici. Prendendo atto dei dati della letteratura e di quelli deducibili dall'attività pratica clinica, viene ancora ben documentato come le correlazioni tra fenotipo clinico e disordine genetico siano estremamente variegata, difficilmente definibili e pertanto altrettanto difficilmente riconoscibili in particolare nella fase di esordio delle crisi. D'altra parte si prende altrettanto atto del fatto che studi genetici approfonditi e complessi, per quanto promettenti ed auspicabili sul piano della ricerca non sono alla portata di una pratica clinica corrente. Alla luce di tali considerazioni l'autore si pone l'obiettivo di valutare quali elementi clinici e strumentali, in particolare elettroclinici, possano, in quanto ricorrenti con frequenza significativa, essere ritenuti suggestivi di un probabile disordine genetico in una coorte significativa di bambini con epilessia nella fase di esordio delle crisi. Sempre nella parte introduttiva viene riportata un'analisi particolarmente esaustiva e dettagliata dei dati della letteratura concernenti le forme sindromiche ad oggi meglio definite.

DESARROLLO DEL TRABAJO Y METODOLOGIA

Nell'ottica dell'obiettivo prefissatosi l'autore ha analizzato in maniera retrospettiva una popolazione particolarmente significativa di età pediatrica costituita da ben 234 soggetti affetti da crisi epilettiche nei quali è stato documentato un disordine cromosomico. Oltre ovviamente al tipo di disordine cromosomico per tutta la popolazione sono stati accuratamente valutati il quadro neurologico con particolare attenzione per il versante del linguaggio e per gli eventuali dimorfismi, quello elettroclinico all'esordio e nel corso dell'evoluzione e quello neuroradiologico. A seguito di questa analisi iniziale sono stati selezionati 101 soggetti per i quali erano risultati disponibili l'insieme dei dati ed in particolare uno studio elettroclinico completo comprendente ripetute registrazioni EEG-Poligrafiche o Video-EEG poligrafiche all'esordio e nel corso dell'evoluzione. Non sono ad oggi disponibili in letteratura casistiche analoghe per le quali sia disponibile un analogo studio elettroclinico condotto con analoga metodologia. Estremamente accurata risulta l'analisi dei dati clinici e di quelli EEG ed in particolare l'analisi della semiologia delle crisi e dei quadri EEG intercritici e critici finalizzata al tentativo di correlare questi elementi con il disordine cromosomico e se possibile con il tipo di disordine cromosomico.

APORTACIONES DE CHARACTER GENERICO O EXPERIMENTAL

L'elaborazione e la successiva analisi dei dati raccolti ha consentito di documentare diverse significative considerazioni conclusive. Innanzitutto viene confermata l'ampia variabilità dei possibili quadri elettroclinici a conferma che un disordine cromosomico può esprimersi con crisi di qualsiasi tipo e con quadri EEG estremamente variabili. In circa la metà dei casi pertanto il sospetto diagnostico di errore diagnostico sostanzialmente può essere formulato solo in base ai dati anamnestici e clinici ed il contributo diagnostico dell'epilessia risulta piuttosto modesto e comunque non specifico. In un'altra metà dei casi tuttavia il quadro elettroclinico d'esordio risulta altamente suggestivo di un'entità sindromica ben definita. E' il caso in particolare della S, di Angelman, dell'Inv. Dupl. Cr 15, della Lissencefalia, del Cr. Ring 20.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA
CATTEDRA DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE
Direttore: Prof. Bernardo Dalla Bernardina

Il lavoro prodotto fornisce un'insieme di caratteristiche elettrocliniche ben documentate anche sul piano iconografico che contribuiscono a favorire un riconoscimento realmente precoce delle suddette condizioni.

VALORACION GLOBAL

Il lavoro nel suo insieme appare particolarmente significativo, ben condotto sul piano metodologico e risulta estremamente utile sul piano della pratica diagnostica corrente.

In particolare documenta come uno studio elettroclinico che preveda registrazioni EEG-Poligrafiche in veglia e sonno possa fornire indicazioni che non possono essere ricavate dalla semplice associazione di una valutazione clinica e di una registrazione EEG di routine.

Il merito maggiore è costituito dall'aver ben documentato come almeno una metà dei casi sia costituito da entità sindromiche che sulla base di un'adeguato approccio diagnostico possono essere riconosciute precocemente all'esordio delle manifestazioni epilettiche.

Considerato anche il significativo apporto iconografico la presente tesi costituisce il più esaustivo compendio in particolare per quanto concerne le Sindromi di Angelman. Del Cr Ring 20 e dell'Inv.Dupl. Cr 15.

I dati raccolti e le analisi effettuate nell'ambito di tale tesi grazie alla accuratezza metodologica con le quali sono state raccolte ed illustrate, costituiscono inoltre un materiale per ulteriori studi particolarmente ricco ed interessante.

Prof. Bernardo Dalla Bernardina

Cartas de valoración de expertos



Azienda Ospedaliera
SAN PAOLO
POLO UNIVERSITARIO



Università
DEGLI STUDI
DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE

NEUROLOGIA 2° - Centro Epilessia
Direttore Prof. Maria Paola Canevini

Tel. 02/8184.4201 - 4200
Fax 02/50323159
epilessia@ao-sanpaolo.it

Milano, 7 Giugno 2012

La Tesi della dott.ssa Esperanza Marin costituisce un prodotto estremamente ricco di informazioni in merito alle epilessie di possibile osservazione nei soggetti portatori di un disordine cromosomico e particolarmente interessante ed utile sul piano delle indicazioni fornite ai fini della diagnostica clinica in ambito pediatrico.

Non esistono in letteratura contributi di analoga consistenza che abbiano effettuato uno studio altrettanto dettagliato della semeiologia clinica delle crisi e del quadro elettroclinico intercritico e critico di soggetti affetti da disordine cromosomico ed epilessia.

La presente tesi rappresenta pertanto una fonte di informazioni in tale ambito particolarmente significativa in considerazione della ampiezza della casistica, del tipo di approccio e della rigorosa metodologia utilizzata nella raccolta dei dati, nella loro elaborazione e nell'analisi dei dati della letteratura.

L'analisi dell'insieme dei dati documenta bene come l'alta variabilità del possibile errore cromosomico da un lato e l'altrettanto elevata variabilità del quadro elettroclinico dall'altra non consentono in molti casi significative correlazioni tra fenotipo elettroclinico dell'epilessia e disturbo genetico. In questi casi si evince bene come rimangano suggestivi sul piano dell'indirizzo diagnostico gli elementi anamnestico-clinici ed in particolare il riscontro di dimorfismi e della loro tipologia.

Merito importante della tesi è tuttavia quello di aver documentato come in una quota rilevante di casi che si avvicina al 50% un accurato studio elettroclinico effettuato all'esordio dell'epilessia rappresenti il più precoce e più significativo parametro di indirizzo diagnostico, in molti soggetti riconoscibile prima del "manifestarsi" di evidenti dimorfismi ed in alcuni casi ancora in assenza di un qualsiasi tratto dimorfico.

La tesi costituisce infatti un update particolarmente aggiornato ed ampiamente documentato sul piano iconografico delle principali entità sindromi che sostenute da un disordine cromosomico nelle quali l'epilessia costituisce la più precoce e diagnosticamente suggestiva manifestazione. L'illustrazione dei quadri elettroclinici caratterizzanti la S. di Angelman, l'Inv/Dup Cr. 15 e ed il Ring 20 rappresenta un contributo particolarmente ricco, aggiornato ed ottimamente illustrato.

Prof. Maria Paola Canevini



20142 Milano Via A. di Rudini n°. 8 - Tel. 02/8184.1 (Centralino) Fax 02/8910875 (Protocollo Generale) - www.ao-sanpaolo.it
Cod. Fisc. 80102370154 P.IVA 04444150157



L'epilessia nei soggetti affetti da disordine cromosomico costituisce un evento di frequente osservazione in particolare in età pediatrica. I possibili errori cromosomici che possono accompagnarsi ad epilessia risultano d'altra parte estremamente diversi tra loro. Ne consegue che prendendo in considerazione i casi di epilessia che esordiscono in età pediatrica risulta particolarmente difficile nell'ambito della pratica clinica individuare precocemente quelli la cui eziologia potrebbe essere rappresentata appunto da un disordine cromosomico. Partendo dalla presente considerazione confortata anche da una preliminare eccellente ed approfondita analisi dei dati forniti dalla letteratura, la dott.ssa Esperanza Marin ha effettuato uno studio particolarmente importante ed impegnativo finalizzato al tentativo di individuare quali pattern elettroclinici potrebbero essere particolarmente suggestivi di una possibile alterazione cromosomica ed a mio parere il risultato è da ritenersi eccellente.

Particolarmente meritevole appare in primo luogo l'accuratezza metodologica ed osservazionale con la quale è stata compiuta l'analisi della fenomenologia clinica e del quadro EEG dell'epilessia di ciascun singolo caso. I dati raccolti costituiscono una fonte di informazioni che non trova ad oggi riscontro in altri contributi della letteratura.

Data l'estrema variabilità dei diversi disturbi cromosomici inclusi nella casistica non è stato possibile individuare elementi comuni all'insieme dei soggetti anche se tuttavia sia interessante l'osservazione della frequente ricorrenza di crisi miocloniche spesso concomitanti con crisi a tipo di spasmo ed altrettanto interessante appaia la considerazione che alcuni pattern, se non utili sul piano diagnostico iniziale, possono avere un diverso significato prognostico pur all'interno di un comune disordine cromosomico. Né è esempio l'aver documentato come la diversa risposta al trattamento iniziale in caso di soggetti con S. di Down e S. di West abbia un forte significato sul piano della prognosi a lungo termine dell'epilessia.

Il contributo più importante della tesi è costituito dall'aver documentato in maniera particolarmente ben illustrata come lo studio elettroclinico accurato del quadro d'esordio dell'epilessia sia in grado di indirizzare verso una corretta diagnosi in molti casi nei quali gli altri elementi clinici e strumentali non sarebbero evocatori di un possibile errore cromosomico.

La documentazione iconografica raccolta in questa tesi costituisce un punto di riferimento particolarmente aggiornato ed esaustivo di alcune entità, quali la S. di Angelman ed il Ring 20, che non trova equivalenti in letteratura.

La tesi nel suo insieme ha infine il grande merito di indicare in maniera documentata come uno studio elettroclinico correttamente eseguito nella fase di esordio dell'epilessia e nel corso della sua evoluzione, correlato ad un'altrettanto adeguata analisi dei dati clinici costituisca un approccio estremamente utile sul piano diagnostico e della valutazione prognostica in particolare nei casi nei quali i potenziali markers clinici di tipo "malfornativo" sono assenti o sono molto discreti od ancora si manifestano in maniera conclamata solo tardivamente rispetto all'età di comparsa delle crisi.

Francesca Darra

A mi familia y amigos, y en especial a mi marido y a mi padre.

AGRADECIMIENTOS

Doy las gracias a todas las personas que me han apoyado todos estos años, y quiero hacer mención especial a:

- Las dos personas que me han guiado estrechamente en la realización de esta investigación, la Profesora Isabel De Andrés y el Profesor Bernardo Dalla Bernardina, ya que sin ellos, sin sus consejos, correcciones y ánimos, no podría haber llegado a realizar este proyecto.

- Nacho, mi marido, que siempre ha estado a mi lado en los momentos más difíciles tanto personales como profesionales y de la elaboración de esta Tesis.

- A toda mi familia que también me ha sabido comprender, y en especial a mis padres. A mi padre Jesús Marín López, por darme el ejemplo de ser un investigador y un trabajador incansable, mostrándome que con esfuerzo se pueden llegar a cumplir tus sueños, pero que las cosas casi nunca son fáciles, y a mi madre Esperanza Serrano Martínez, por cuidarme siempre y enseñarme a saber equilibrar la parte científica y de trabajo con la parte más realista y humana de la vida.

- A mi tita Irene, que siempre me recuerda que Dios está siempre ahí ayudándote y sosteniéndote cuando ya no puedes más, y que desde la serenidad de sus oraciones y la especial visión que tiene de la vida siempre me ha animado y dado buenos consejos.

- Al que según él, y según pienso yo también, ha sido para mí “el mejor jefe del mundo”, Manuel Ángel Toledano, que me acogió en mi primer trabajo como especialista y fue el que me animó definitivamente a hacer la Tesis, valorando siempre todo lo que hacía y animándome a intentar ser cada vez mejor neurofisióloga, y que gracias a Dios ha podido vivir para ver terminado este proyecto de investigación y para seguir siendo “el mejor jefe del mundo”

- A todos los amigos que he conocido en Italia a lo largo de estos años de idas y venidas, y que me han acompañado, animado y ayudado siempre, en especial quiero nombrar a Leonardo, Roberta, Sara, Lisa, Monica Lobato, Silvia, Elisa Osani, Rosal, Francesca Darra, Elena Fontana, Elena Fiorini y muchos más que me han ayudado en lo que han podido siempre.

- A Mariano Betés y a Pepe Abellán que fueron los primeros Doctores que creyeron en mí a nivel profesional y me dieron las primeras oportunidades animándome a creer en mí misma como médico.

- A todos mis amigos por comprenderme todos estos años, y no abandonar nuestra amistad a pesar del poco tiempo que les he podido dedicar por tanto trabajo y estudio.

Quiero dedicar en especial esta Tesis a mis padres, y al pequeñín que también ha tenido que pasar casi toda su gestación con una madre ocupadísima entre el trabajo y la Tesis.

Como enseñanza importante que me transmitió mi padre, y que quizás lo tengo como lema en esta vida quiero dejar por escrito su frase o refrán popular favorito:

“Yo le pedí tiempo al tiempo, y el tiempo me contestó, que con el tiempo tendría tiempo, lugar y ocasión.”

RESUMEN

Contexto: En los últimos años, el progreso en genética y en epileptología ha permitido la identificación de patrones clínicos y electroencefalográficos peculiares que se han asociado con alteraciones cromosómicas. A pesar de ello, en muchos estudios no se analizan en profundidad las características del electroencefalograma (EEG) críticas e intercríticas, la semiología de las crisis y su evolución. También es habitual que la descripción de los hallazgos se centre en un determinado tipo de cromosomopatía, sin hacer una comparación más global entre diversas alteraciones cromosómicas.

Objetivo: el presente trabajo ha intentado de indentificar y describir con detalle las características electro-clínica en sujetos de edad pediátrica con epilepsia y diagnóstico de cromosomopatía, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y, en algunos casos el tratamiento precoz.

Material: fueron incluidos al inicio del estudio 234 pacientes en su mayoría en edad pediátrica, afectos de 64 alteraciones cromosómicas diferentes, seguidos en el Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital Policlínico Universitario Gianbattista Rossi de Verona entre los años 1976 y 2010.

Métodos y criterios de inclusión: se ha realizado un análisis retrospectivo detallado de todas las historias clínicas, centrándonos principalmente en la semiología de las crisis, en las características de los trazados EEG y de las crisis epilépticas, y analizando también algunos aspectos del cuadro neurológico, especialmente el retraso psicomotor, las alteraciones en la neuroimagen y la presencia o ausencia de dismorfismos. Sólo incluimos para el análisis definitivo aquellos pacientes en los que se conservaban datos suficientes en las historias clínicas sobre las características principales que íbamos a analizar, que la alteración cromosómica no afectase a diversos cromosomas, y que además de la alteración cromosómica no asociasen otro daño cerebral de otra etiología que pudiera ser también causa de epilepsia. Tras aplicar los criterios de inclusión fueron seleccionados 101 pacientes afectos de 37 alteraciones cromosómicas diferentes. Se analizaron por separado las alteraciones cromosómicas con más de 7 pacientes: Síndrome de Angelman, Síndrome de Down, Síndrome del cromosoma 20 en anillo, Síndrome de inversión-duplicación del cromosoma 15, y alteraciones del cromosoma 17 (lisencefalia/Síndrome de Smith-Magenis), y por otra parte otro grupo con las alteraciones cromosómicas con menos de 7 pacientes.

Resultados: aunque los hallazgos en nuestra población en general fueron poco homogéneos, el inicio precoz de la epilepsia, sobre todo en el primer año de vida, la presencia de alteraciones intercríticas en el EEG, especialmente de tipo Punta-onda generalizada de morfología degradada e irregular, anomalías paroxísticas que orientaban una posible etiología orgánica, un predominio

de crisis parciales y de ausencias atípicas, la presencia de un déficit cognitivo casi siempre de grado medio-grave, alteraciones del lenguaje y un predominio de la hipotonía dentro de las alteraciones motoras hacen sospechar una posible alteración cromosómica.

En los diversos subgrupos en los que dividimos la población hemos identificado algunas características del cuadro electro-clínico útiles para un diagnóstico precoz. Entre ellas podemos señalar el estado de mal epiléptico mioclónico junto con un trazado EEG inercial peculiar que resulta común en el Síndrome de Angelman; el estado de mal epiléptico no convulsivo con un trazado EEG crítico e intercrítico característico en los pacientes con diagnóstico de Síndrome del cromosoma 20 en anillo, o la presencia de actividad rápida inhabitual en la lisencefalia y en el Síndrome de Inversión Duplicación del cromosoma 15.

Conclusión: nuestro estudio indica la gran importancia de la realización de un estudio Vídeo-EEG poligráfico detallado, sobre todo en pacientes en edad pediátrica en los que, por el cuadro clínico podamos sospechar una posible alteración cromosómica, o en los que la etiología de su epilepsia sea incierta. En estos pacientes, el análisis detallado de las manifestaciones críticas y los trazados Vídeo-EEG poligráficos nos puede dar la clave en algunos casos para el diagnóstico precoz de algunas alteraciones cromosómicas pudiendo orientar a los estudios más idóneos y permitiendo un tratamiento precoz y óptimo de la epilepsia, con una mejor evolución cognitiva.

RIASSUNTO

Background: Negli ultimi anni, i progressi in Genetica e in Epilettologia hanno permesso l'identificazione di caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche particolari associate ad anomalie cromosomiche. Tuttavia molti studi non discutono in modo approfondito le caratteristiche dell'elettroencefalogramma (EEG) critico ed intercritico, la semeiologia delle crisi e la loro evoluzione. È anche comune che gli studi si focalizzino su una specifica cromosomopatia, senza operare un confronto più ampio con alterazioni cromosomiche differenti.

Obiettivo: Questo lavoro ha cercato di identificare e descrivere in dettaglio le caratteristiche elettrocliniche di soggetti di età pediatrica con epilessia e diagnosi di cromosomopatia, con l'obiettivo di supportare il percorso diagnostico e in alcuni casi il trattamento precoce.

Materiale: Sono stati inclusi nello studio 234 pazienti, per lo più in età pediatrica, con 64 diverse alterazioni cromosomiche, seguiti presso il Servizio di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona tra il 1976 e il 2010.

Metodi e criteri d'inclusione: E' stata effettuata una dettagliata analisi retrospettiva di tutte le cartelle cliniche, con particolare per la semeiologia delle manifestazioni critiche e dei tracciati EEG e delle crisi epilettiche. Sono stati inoltre ricercati segni di ritardo psicomotorio, alterazioni al neuroimaging e dismorfismi. Solo abbiamo incluso per l'analisi definitiva ai pazienti che

avevano sufficienti dati nelle cartelle cliniche sulle caratteristiche principali che abbiamo pensato di analizzare, i casi nei quali la alterazione cromosomica non affettasi a più di un cromosoma, e quelli che non avevano associato un'altro danno cerebrale di un'altra eziologia che potesse essere una etiologia per l'epilessia. Sulla base dei criteri d'inclusione, sono stati selezionati 101 pazienti affetti da 37 tipi di anomalie cromosomiche. Abbiamo analizzato separatamente alterazioni cromosomiche con più di 7 pazienti: sindrome di Angelman, sindrome di Down, Sindrome del cromosoma 20 ad anello, sindrome da Inversione-duplicazione del cromosoma 15 e le alterazioni del cromosoma 17 (lissencefalia / sindrome di Smith-Magenis). Un secondo gruppo comprende le alterazioni cromosomiche con un numero inferiore a 7.pazienti.

Risultati: Sebbene i risultati della nostra popolazione fossero piuttosto disomogenee, l'esordio precoce dell'epilessia, per lo più nel primo anno di vita, la presenza di anomalie EEG intercritiche, in particolare dello Stato di Punta-Onda Generalizzata di morfologia degradata e irregolare, il ricorrere di anomalie parossistiche che orientano verso una possibile eziologia organica, una predominanza di manifestazioni critiche parziali o crisi a tipo d'assenza atipica, la presenza di deficit cognitivo quasi sempre medio-grave, di disturbi del linguaggio e di quadro neuromotorio caratterizzato da ipotonia.

Nei diversi sottogruppi di pazienti abbiamo individuato alcune caratteristiche del quadro elettro-clinico utili per un indirizzo diagnostico precoce. Tra questi segnaliamo lo stato di male epilettico mioclonico ed il tracciato EEG intercritico peculiare comune nella Sindrome di Angelman, lo stato di male epilettico non convulsivo associato a pattern EEG critico ed intercritico caratteristico nei pazienti con diagnosi di Sindrome Ring20, la presenza di attività rapida inabituale nella lissencefalia e nella S. Inv-Dup 15.

Conclusione: Il nostro studio indica l'importanza di uno studio Video-EEG poligrafico dettagliato, soprattutto nei pazienti pediatrici in cui il quadro clinico sia suggestivo di una possibile anomalia cromosomica o ad eziologia sconosciuta. In questi pazienti l'analisi dettagliata delle manifestazioni critiche e dei tracciati Video-EEG poligrafici potrebbe fornire indizi per una diagnosi precoce di anomalie cromosomiche orientando alle indagini più idonee e consentendo un trattamento precoce ed ottimale dell'epilessia, con miglior outcome cognitivo.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

A= Anterior
AA= Ausencias atípicas
Activ. Ráp. Inhab.= Actividad rápida inhabitual.
Alt. = alterado o alteración.
Ausecias 3 c/s = Ausencias con punta-onda a 3 ciclos/segundo
BDNF = factor neurotrófico derivado de cerebro.
c/s = ciclos por segundo
CGTC ó CTCG = crisis generalizadas tónico-clónicas.
CHRNA4 = subunidad 4 alfa del receptor neuronal nicotínico de acetilcolina.
Cr = cromosoma.
Crisis reg. = crisis registradas.
Del. = delección.
Déf. cogn. = deficit cognitive.
Déf. leng. = deficit del lenguaje.
Dismorf. = dismorfismos.
DP = desarrollo psicomotor.
EEG = electroencefalograma.
EN = exploración neurológica.
EESS = extremidades superiores.
ESACs = cromosomas anómalos extraestructurales.
F= Femenino.
Fig./ Figs. = figura/figuras.
Focal con graliz. 2ª = focal con generalización secundaria.
G = grave.
GABA = ácido gamma-aminobutírico.
HPN = hiperventilación.
Hz = Herzios.
ILAE = Liga Internacional Contra la Epilepsia.
Inv. = inversión.
Kb = kilobases.
L = grado leve.
LTG = lamotrigina.
M = masculino o grado medio.
M ó mths = mes ó meses.
Mb = megabases.
MF = multifocales.
MMII = miembros inferiores.
Multifoc. Org. = anomalías epileptiformes multifocales que orientan a una etiología orgánica.
Multifoc. Func. = anomalías epileptiformes multifocales que orientan a una etiología funcional.
Mutaz. = mutación.
N= Normal o número de pacientes.
N2 y N3 = fases de sueño No REM.
NREM = fase de sueño no REM.
No anom. Epileptif. = no anomalías epileptiformes.
O = occipital.
p = brazo corto de un cromosoma.
P = posterior, punta o parietal.
Parcial con gralizac. 2ª = parcial con generalización secundaria.
PET = tomografía por emisión de positrones.
PL = punta lenta.
PO = punta-onda.
PO cont. Sño = punta-onda continua durante el sueño.
POL = punta-onda lenta.
PO gral. Deg. Irreg. = punta-onda generalizada degradada de morfología irregular.
PO gral. 3 Hz = punta-onda generalizada
PPO = polipunta-onda
PWS = síndrome de Prader Willi.
PWS/ASCR = región crítica del síndrome de Prader Willi y Síndrome de Angelman.

q = brzo largo de un cromosoma.
QI = coeficiente intelectual.
QIT = coeficiente Intelectual Total .
REM = fase de sueño de movimientos oculares rápidos.
Retraso psicom. = retraso psicomotor.
RMN = resonancia magnética nuclear.
RX = estudios de neuroimagen.
RX alterado = alteraciones estructurales en los estudios de neuroimagen.
S. Angelman = Síndrome de Ángelman.
S. Down = Síndrome de Down.
S. Inv- Dup 15 = Síndrome de Inversión-Duplicación del cromosoma 15.
S. r20 = Síndrome del cromosoma 20 en anillo.
S. Smith-Magenis = Síndrome de Smith-Magenis.
Sem. = Semanas
Sleep st. = fase de sueño.
SLI positiva = reacción positiva a la fotoestimulación intermitente desencadenando anomalías epileptiformes o crisis epilépticas.
SMM = estado de mal epiléptico mioclónico.
Sño. = sueño.
T = temporal.
T ó t ó trans = translocación.
TC = tomografía computerizada.
TPX = topiramato.
UBE3A = ligasa de la proteína ubiquitina E3A.
UCI = unidad de cuidados intensivos.
Vídeo-EEG = Vídeo-Electroencefalograma
VPA = Ácido Valproico
W = vigilia.
y, yrs ó a = año ó años.
 α = ritmo alfa occipital.
 μV = microvoltios.

ÍNDICE

- Introducción.....	18
1.- Síndrome de Angelman.....	22
• Mecanismos genéticos.....	23
• Características de las crisis y los trazados EEG.....	25
2.- Síndrome de Down.....	30
• Mecanismos genéticos.....	30
• Características de las crisis y los trazados EEG.....	31
3.- Síndrome del cromosoma 20 en anillo.....	33
• Mecanismos genéticos.....	34
• Características de las crisis y los trazados EEG.....	38
4.- Síndrome de Inversión duplicación del cromosoma 15.....	41
• Mecanismos genéticos.....	41
• Características de las crisis y los trazados EEG.....	42
5.- Alteraciones del cromosoma 17: Lisencefalia/Síndrome de Smith-Magenis	
5 a.- Lisencefalia.....	43
• Mecanismos genéticos.....	45
• Características de las crisis y los trazados EEG.....	47
• Otras características clínicas.....	48
• Hallazgos neurorradiológicos.....	49
5 b.- Síndrome de Smith-Magenis.....	49
• Mecanismos genéticos.....	50
• Características de las crisis y los trazados EEG.....	50
• Otras características clínicas.....	50
6.- Grupo de “casos aislados”.....	51
- Objetivos.....	52
- Material y métodos.....	54
- Resultados.....	60
1.- Población total.....	61
• Casuística.....	61
• Tipos de alteraciones cromosómicas.....	61
• Tipos de crisis epilépticas.....	62
• Características de los trazados EEG.....	63
• Otros datos generales del cuadro neurológico.....	64
• Gráficas.....	66
2.- Síndrome de Angelman.....	70
• Casuística.....	70
• Tipo de alteración cromosómica.....	70
• Crisis epilépticas.....	70
• Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG...72	
• Figuras.....	74

• Otros datos generales del cuadro neurológico.....	95
• Gráficas.....	96
• Tablas de síntesis de las historias clínicas.....	100
3.- Síndrome de Down.....	106
• Casuística.....	106
• Tipo de alteración cromosómica.....	106
• Crisis epilépticas.....	106
• Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG.....	109
• Otros datos generales del cuadro neurológico.....	109
• Gráficas.....	111
• Tablas de síntesis de las historias clínicas.....	115
4.- Síndrome del cromosoma 20 en anillo.....	121
• Casuística.....	121
• Tipo de alteración cromosómica.....	121
• Crisis epilépticas.....	121
• Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG.....	122
• Figuras.....	123
• Otros datos generales del cuadro neurológico.....	178
• Gráficas.....	179
• Tablas de síntesis de las historias clínicas.....	183
5.- Síndrome de Inversión duplicación del cromosoma 15.....	186
• Casuística.....	186
• Tipo de alteración cromosómica.....	186
• Crisis epilépticas.....	186
• Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG.....	189
• Figuras.....	191
• Otros datos generales del cuadro neurológico.....	213
• Gráficas.....	213
• Tablas de síntesis de las historias clínicas.....	217
6.- Lisencefalia/S. Smith-Magenis.....	220
• Casuística.....	220
• Tipo de alteración cromosómica.....	220
• Crisis epilépticas.....	220
• Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG.....	221
• Figuras.....	223
• Otros datos generales del cuadro neurológico.....	235
• Gráficas.....	236
• Tablas de síntesis de las historias clínicas.....	240
7.- Grupo de “casos aislados”.....	244
• Casuística.....	244
• Tipo de alteraciones cromosómicas.....	244
• Crisis epilépticas.....	244
• Características de los trazados EEG intercríticos.....	245
• Otros datos generales del cuadro neurológico.....	246
• Gráficas.....	247

- Comparación de los resultados entre los diversos grupos de alteraciones cromosómicas y en relación al conjunto de nuestra población.....250

1.- Edad de inicio de las crisis.....	251
• Gráficas.....	253
2.- Análisis comparativo de los diversos tipos de crisis epilépticas.....	258
• Gráficas.....	268
3.- Análisis comparativo de los trazados EEG intercríticos.....	271
• Gráficas.....	278
4.- Análisis comparativo de otros datos del cuadro neurológico.....	281
• Gráficas.....	285
- Discusión.....	287
- Conclusiones.....	316
- Conclusioni.....	319
- Referencias.....	322
- Anexos.....	336

INTRODUCCIÓN

Voy a discutir la enfermedad llamada “sagrada”. No es, en mi opinión, más divina o más sagrada que cualquier otra enfermedad, sino que tiene una causa natural... Su origen, al igual que en otras enfermedades, recae en la herencia... El hecho es que la causa de esta afección es... el cerebro... Mi propia visión es que aquellos que por primera vez atribuyeron un carácter sagrado a esta enfermedad fueron similares a los magos, purificadores, charlatanes y farsantes de nuestros días ...Hipócrates 470-410 BC (tomado de Turnbull et al., 2005)

Hace dos mil quinientos años, el “padre de la medicina” describió la epilepsia y señaló su base genética. En la presente década se están desvelando muchas de las alteraciones moleculares responsables de la epilepsia y su heredabilidad.

La epilepsia se define como una propensión a presentar ataques epilépticos o crisis. En la práctica, un individuo que tiene 2 o más crisis no provocadas es epiléptico, y seguirá probablemente teniendo crisis a menos que responda al tratamiento con éxito, o que presente un tipo de epilepsia benigna de las que se resuelven espontáneamente sin necesidad de tratamiento. La epilepsia es la alteración neurológica más común que afecta a personas jóvenes, afectando aproximadamente a un 1% de la población general mundial (Andrade, 2009), y de ellos aproximadamente en un 40% está determinada genéticamente (Annergers et al., 1996), y afecta a 1 de cada 200 niños (Cowan, 2002). Otras causas de epilepsia incluyen por ejemplo traumatismos craneales, infartos cerebrales, tumores o malformaciones.

Una crisis epiléptica consiste en la descarga sincronizada de un gran número de neuronas. Aunque en las clasificaciones internacionales de los tipos de epilepsias (por ejemplo las de la ILAE de 1981, 1989, 2001, 2006 y 2010) se hace mención a muchos tipos de crisis epilépticas agrupadas de diversa manera según ha avanzado la clasificación, lo que se mantiene siempre es la división en dos grandes tipos de crisis: crisis generalizadas y crisis focales. En las crisis generalizadas primarias, el circuito tálamo-cortical está implicado precozmente, y resulta en una descarga sincronizada de neuronas a lo largo de todo el cerebro, ello conlleva a la pérdida de consciencia, y frecuentemente sacudidas rítmicas violentas de todo el cuerpo o varias partes. En las crisis focales, la actividad sincronizada se restringe a una parte de la corteza (por ejemplo, al área de control del brazo en el hemisferio derecho, resultando en sacudidas del brazo izquierdo) y puede en ocasiones difundir posteriormente hasta reclutar las vías talamocorticales y resultar en una generalización secundaria. (Fisher et al., 2005). También hay algunos tipos de crisis como las ausencias, los espasmos o las crisis

frontales nocturnas, que surgen de la activación de un circuito neuronal (Engel et al., 2006; Wolf et al., 2006; Berg et al., 2010). De todas formas, las clasificaciones de los tipos de crisis epilépticas y de las epilepsias están siempre en evolución conforme se van descubriendo nuevas etiologías de la epilepsia.

La descarga de un potencial de acción por una neurona resulta de sobrepasar el umbral de despolarización dependiendo del voltaje de la membrana. Este voltaje está regulado por numerosos canales iónicos que se abren o se cierran, algunos en respuesta a neuromediadores sinápticos, y otros en respuesta a cambios en el propio voltaje. Es fácil imaginar que mutaciones genéticas en canales aislados o en grupos de canales resultará en una alteración de la excitabilidad neuronal, que, en ciertas situaciones, causará descargas recurrentes conduciendo a una red de neuronas en sincronía provocando una crisis. Es importante recordar que un incremento de excitabilidad no es sinónimo de crisis convulsivas o con manifestaciones motoras, ya que por ejemplo el incremento de excitabilidad podría darse en neuronas inhibitoras. La evolución final de la crisis debida al cambio de excitabilidad depende mucho de qué neuronas y en qué circuitos están afectadas (Turnbull et al., 2005).

Se ha pasado por varias etapas en la investigación de la genética de la epilepsia, de manera que en un principio se pensó que las alteraciones genéticas que afectaban a canales iónicos y subunidades de receptores de neurotransmisores podrían ser la clave fundamental en la etiología de la epilepsia, pero actualmente se ha visto que tienen que haber más factores implicados como las variaciones en el número de copias que afectan a varios genes, o variantes en el DNA no codificante, entre otras. Por otra parte, un objetivo del estudio en la genética de la epilepsia es la correlación entre el fenotipo y el genotipo (Poduri and Lowenstein, 2011)

Dentro de la línea de investigación que valora la correlación entre la genética y el fenotipo, se han encontrado varias alteraciones cromosómicas que pueden asociar la aparición de crisis epilépticas y síndromes epilépticos. Los análisis genéticos y del cariotipo podrían aportar “pistas citogenéticas” que nos podrían llevar a la identificación de nuevos genes asociados a tipos específicos de epilepsia. El Proyecto del Genoma Humano ha identificado la mayor parte de los genes humanos, incluyendo muchos con funciones inciertas. La recopilación de datos clínicos en la asociación entre epilepsia y

alteraciones cromosómicas, probablemente mejoraría nuestra comprensión de las funciones y mecanismos de los genes relacionados con la epilepsia. Hasta la fecha, se ha prestado poca atención a los estudios citogenéticos que examinan características clínicas de la epilepsia y síndromes epilépticos (Yamanouchi et al., 2005)

En general, en los hospitales no se tiene fácil acceso a los estudios genéticos, por lo que lo más habitual es que un paciente, en muchos casos un niño, que empieza a ser estudiado por crisis epilépticas, en muchas ocasiones será catalogado de una epilepsia idiopática al no saber la causa. Si no se asocian dismorfismos o malformaciones que orienten a una alteración genética o cromosómica concreta, en principio no se harían estudios genéticos.

Con el presente estudio se quiere, mediante un análisis lo más detallado posible, intentar definir lo mejor posible las características en los tipos de crisis epilépticas y patrones EEG, que nos puedan orientar hacia un tipo concreto de cromosomopatía, y ver características comunes de las crisis y trazados EEG en las diversas cromosomopatías que hagan conveniente el estudio cromosómico en ciertos tipos de pacientes. Este tipo de estudio podría abrir nuevas líneas de investigación futuras para conocer más características en los pacientes diagnosticados de los diversos tipos de alteraciones cromosómicas analizadas, como respuestas a tratamientos, o posibles genes implicados en las distintas alteraciones cromosómicas entre otras.

Iniciamos nuestro estudio con 234 pacientes, la mayoría en edad pediátrica, diagnosticados de una alteración cromosómica, y recopilados en el archivo del Hospital Policlínico Gianbattista Rossi de Verona entre los años 1976 y 2010. Mediante unos criterios de selección, que se expondrán más adelante en el apartado de material y métodos, fuimos seleccionando los casos de los que teníamos más información en relación al tema principal de nuestra tesis, que son datos sobre los tipos de crisis epilépticas y de trazados EEG intercríticos, de manera que la muestra inicial quedó reducida en 101 pacientes. Esta muestra de 101 pacientes la hemos dividido en seis grupos, cinco grupos con los pacientes diagnosticados de una alteración cromosómica, de los que teníamos más de 7 casos con información suficiente: Síndrome de Angelman, Síndrome de Down, Síndrome del cromosoma 20 en anillo, Síndrome de la inversión duplicación del cromosoma 15, y alteración del cromosoma 17 (lisiscefalia/Síndrome

de Smith-Magenis), y un sexto grupo heterogéneo en el que se reunieron diversos pacientes diagnosticados de 32 alteraciones cromosómicas distintas, pero que el número de casos en cada alteración cromosómica era menor de 7. Además de los grupos en los que hemos clasificado nuestra muestra, se puede hacer una clasificación de las epilepsias en dos grupos: 1) epilepsias asociadas con malformaciones del desarrollo cortical (en este grupo entrarían los seis pacientes de nuestra muestra que presentan lisencefalia), y 2) epilepsias asociadas con un cerebro estructuralmente bien, o con mínimas anomalías en los estudios de imagen, que en principio serían la mayor parte de los pacientes de nuestra muestra. En nuestro trabajo mostraremos también el análisis de los hallazgos en los estudios de imagen de los pacientes de nuestra muestra para valorar cuántos de los pacientes presentan alteraciones en los estudios de imagen y cuántos se asocian con un cerebro estructuralmente bien o con mínimas anomalías.

A continuación expondremos las características que se han descrito por otros autores en relación a los síndromes y alteraciones cromosómicas de los que teníamos más pacientes, haciendo referencia principalmente a su cuadro electro-clínico.

1.- SÍNDROME DE ANGELMAN

El síndrome de Angelman (S. Angelman) es una alteración neurogénica caracterizada por retraso mental grave, alteración del lenguaje, que muchas veces está ausente, movimientos mioclónicos estereotipados, y un comportamiento peculiar con una predisposición a la “alegría”, con crisis de risa inesperadas. El 80-90% de estos pacientes presentan una epilepsia. Otras características como la hiperactividad, la hipopigmentación, la ataxia, las alteraciones del sueño y los dismorfismos faciales específicos (macrosomía, dientes muy espaciados, prognatismo y macrognatismo) tienen una recurrencia variable entre el 20% y el 80% (Williams et al., 1995)

La incidencia estimada está en alrededor de 1/15000-1/20000, pero muchos casos se diagnostican con dificultad durante la infancia ya que en ocasiones los rasgos faciales no son característicos o son sutiles, como un temblor fino de manos y dedos, una sonrisa fácil y algunas dificultades de alimentación que muchas veces se subestiman. Conforme pasa el tiempo se empieza a ver retraso en la adquisición de las etapas del desarrollo, con un desarrollo del lenguaje inapropiado, deceleración del crecimiento cefálico, epilepsia y problemas de sueño que se hacen más evidentes (Conant KD et al., 2009).

La aparición de movimientos en forma de sacudidas en la infancia tardía también facilita el diagnóstico (Fiumara et al., 2010)

Mecanismos genéticos

El S. de Angelman está causado por una variedad de mecanismos genéticos que implican al cromosoma 15q11-13. Todos los pacientes con un diagnóstico molecular (o citogenético) de S. de Angelman tienen una ausencia funcional, o falta de expresión del gen UBE3A de herencia materna (ligasa de la proteína ubiquitina E3A). Esta ausencia funcional en el gen UBE3A por el momento se ha descrito que puede ser debida a 5 mecanismos genéticos (Dan et al., 2003). Los mecanismos genéticos conocidos son en un 70-80% de casos debidos a una delección intersticial “de novo” que implican la pérdida de una parte del brazo largo del cromosoma materno (del [15q11-13]) (Kaplan et al., 1987; Magenis et al., 1987; Knoll et al., 1989; Williams et al., 1989; Dan et al., 2003; Fiumara et al., 2010), en un 1-3% de casos el S. Angelman está ligado a una disomía uniparental paterna, en la que el niño ha heredado los dos alelos del cromosomas 15 de origen paterno (Engel., 1991; Nicholls et al., 1992; Dan et al., 2003; Fiumara et al., 2010), también puede ser debido a anomalías del centro de imprinting o de impronta génica durante la gametogénesis, que se verifica en un 2-5% de casos, y en este caso, siendo de origen biparental el cromosoma 15, ambos cromosomas tienen una expresión paterna causada por una mutación en el centro de imprinting (Buiting et al., 1995; Dittrich et al., 1996; Dan et al., 2003; Fiumara et al., 2010) y a mutaciones del gen UBE3A (Kishino et al., 1997; Matsuura et al., 1997; Dan et al., 2003; Fiumara et al., 2010), y todos implican, como ya hemos comentado, el cromosoma materno 15q11-13, una región de imprinting conocida.

Cerca del 1’8% de los pacientes con S. Angelman tienen una mutación UBE3A que determina la pérdida de la función del gen que codifica una ligasa de la ubiquitina (E6AP-3a), implicada en la degradación de proteínas cerebrales, y que presenta un mecanismo de imprinting materno en el cerebro y se expresa en células de Purkinje del cerebelo, tractos olfatorios y en el hipocampo (Fiumara et al., 2010). Las anomalías en UBE3A están presentes en un 85% de casos de S. Angelman con recurrencia familiar y en un 15-23% de casos esporádicos. Las mutaciones esporádicas ocurren en un 70% de casos. Menos de un 2% presentan otras anomalías en 15q11-13 (Dan et al., 2003). En el restante <10% de los casos, debido a la ausencia de una alteración genética reconocible, el diagnóstico del S. Angelman se basa sobre datos clínicos y EEG. La identificación de

los pacientes con S. Angelman resulta particularmente importante entre otras cosas por la implicación en el consejo genético, ya que el riesgo de recurrencia es diverso en cada grupo (Burger et al., 1997).

Se ha sugerido también una implicación potencial de los receptores GABA_A en la patogénesis del S. Angelman debido a múltiples factores: 1) La causa más común de S. Angelman, la delección del cromosoma 15q11-13 de origen materno, región que contiene el gen de imprinting UBE3A, también resulta en la delección de los genes de las subunidades $\beta 3$, $\alpha 5$ y $\gamma 3$ del receptor GABA_A no improntado; 2) múltiples estudios han demostrado que individuos con el S. Angelman debido a la delección 15q11-13 tienen una epilepsia más severa que aquellos con disomía uniparental, defectos de imprinting, o mutaciones UBE3A, los cuales en principio no afectan a los genes para las subunidades del receptor GABA_A; 3) una última línea de evidencia proviene de estudios de ratones knockout para la subunidad $\beta 3$ del receptor GABA_A, los cuales muestran un EEG lentificado y de alto voltaje, y crisis espontáneas mioclónicas y clónicas (estudios publicados por Handfoth y DeLorey et al., 1998 y 2005 y nombrados en el artículo de Roden WH et al., 2010). En el estudio de Roden et al., 2010, que representa el primer análisis sistemático de la expresión de las subunidades del receptor GABA_A y su relación con la respuesta a ciertos fármacos en la corteza humana de pacientes con S. Angelman, demuestran que la expresión de las subunidades $\beta 3/\beta 2$ y $\alpha 5/\alpha 1$ del receptor GABA_A está disminuida en la corteza de pacientes con S. Angelman en comparación con casos control. Estas reducciones predicen una relativa alteración de la inhibición por los receptores extrasinápticos GABA_A $\beta 3\gamma 2$, pero sin cambios o incluso incremento de la función inhibitoria por los receptores sinápticos GABA_A $\alpha 1\beta 2\gamma 2$. Estas alteraciones producen alteraciones en la respuesta a ciertos fármacos.

El fenotipo en pacientes que presentan una delección generalmente está ligado a un cuadro clínico más severo ya que en ellos un 95% de pacientes manifiesta un patrón de crisis epilépticas peor, un retraso psicomotor severo, características dismórficas y microcefalia. Los pacientes con disomía uniparental están menos severamente afectados por lo que el diagnóstico se suele diagnosticar más tarde. Generalmente suelen alcanzar habilidades para caminar, cierta interacción con el medio y sólo un 20% de ellos presentan crisis. Los pacientes con anomalías de imprinting tienen un curso incluso más leve, con menos crisis y mejores habilidades de comunicación. Los pacientes con

mutación en UBE3A son similares a los pacientes con delección, al menos en cuanto a las crisis epilépticas, microcefalia y ausencia de lenguaje (Fiumara et al., 2010)

La patogénesis de la epilepsia en el S. Angelman por tanto, aún no se comprende por completo. La presencia en la región común delecionada 15q11-13, de un conjunto de genes que codifican para tres subunidades del complejo receptor GABA_A ha llevado a la hipótesis de que la neurotransmisión del GABA está implicada en el S. Angelman (Dan et al., 2003; Fiumara et al., 2010; Roden et al., 2010). Todos los genes implicados están ampliamente expresados en varias áreas del cerebro embrionario y del recién nacido. Las enzimas relacionadas con la Ubiquitina se sabe que se incrementan durante la diferenciación neuronal inducida por los factores de crecimiento. Por tanto la proteólisis mediada por la ubiquitina podría estar implicada en procesos postranslacionales en algunas proteínas precursoras que jueguen un papel en la sinaptogénesis y en el nivel de receptores sinápticos. El receptor de GABA_A está conectado con un canal del cloro que actúa inhibiendo la neurotransmisión. Todos estos aspectos pueden tener un profundo impacto en un cerebro en desarrollo y en el posible desarrollo de una epilepsia, aunque el efecto patogénico exacto no se conoce aún (Fiumara et al., 2010). Las diferencias fenotípicas entre los pacientes con microdeleciones de 15q11-13 y aquellos con defectos de imprinting o con disomía uniparental sugieren que en el último grupo, una expresión residual del gen podría permitir que el cuadro clínico sea menos severo (Fiumara et al., 2010)

Características de las crisis y los trazados EEG

El inicio de las crisis suele ocurrir antes de los 3 años de edad (Clayton-Smith 1993; Saitoh et al., 1994, Buntinx et al., 1995, Buoni et al., 1999). La epilepsia es frecuentemente el principal problema clínico durante la infancia, aunque, según los datos de la literatura el inicio de las crisis ocurre raramente antes de los 12 meses de vida, ya que menos del 25% presenta crisis en el primer año de vida (Saitoh et al., 1994) y el 30% antes de los 2 años (Buntinx et al., 1995)

Las crisis que aparecen durante la infancia tienden a aparecer en relación con la fiebre. Valente et al., 2006 observaron que las crisis febriles muchas veces precedían el diagnóstico de S. Angelman, y en muchos casos el inicio de la epilepsia en general precede el diagnóstico del S. Angelman.

El tipo de crisis puede variar con la edad (Matsumoto et al., 1992; Uemura et al., 2005)

Como en otros síndromes epilépticos, las crisis con frecuencia se reducen en frecuencia en la adolescencia. De 5 pacientes con delección 15q11-q13 seguidos longitudinalmente hasta la edad de 30 años, que habían presentado crisis en la infancia, 4 tuvieron períodos largos sin crisis (Uemura et al., 2005). No obstante, otros estudios han referido que la epilepsia en el S. Angelman puede persistir o reaparecer en la edad adulta (Moncla et al., 1999; Thomson et al., 2006). Las crisis eran por ejemplo la característica clínica más importante en un grupo de adolescentes y de adultos de edad comprendida entre 16-40 años, persistiendo en 11 pacientes por encima de los 28 años (Clayton-Smith 2001). Tras una fase relativamente libre de crisis durante la adolescencia, 8 de estos pacientes presentaron un aumento en la frecuencia de las crisis y se volvieron farmacoresistentes tras los 25 años de edad. Laan et al., (1996) encontró que 23 de 28 de los adultos seguidos (edad comprendida entre 20-53 años) presentaban todavía crisis epilépticas.

Los tipos más frecuentes de crisis epilépticas descritos son ausencias atípicas, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis atónicas o mioclónicas, y en el 50% de pacientes con delecciones se observan múltiples tipos de crisis. También se han descrito crisis parciales complejas, principalmente occipitales y crisis clónicas unilaterales (Fiumara et al., 2010)

Galvan-Manso et al., 2005 refirieron que las crisis mioclónicas son el tipo más frecuente de crisis al inicio (lo observaron en un 25% de sus pacientes entre 4 meses y 5 años), seguido de crisis atónicas (23%). Las crisis tónico-clónicas generalizadas (21%) y las ausencias atípicas (12%) las observaron alrededor de los 3 años de edad. Otras crisis menos frecuentes al inicio en sus series fueron los espasmos en extensión (9%) en el primer año de vida, espasmos en flexión (5%) a los 6 meses, y crisis focales (5%) en el primer año.

Pelc et al., 2008 hicieron hincapié en que, a pesar de la opinión tan difundida, los espasmos epilépticos son poco comunes en los pacientes con S. Angelman. Los espasmos infantiles son típicos en el síndrome de West y se asocian característicamente con un EEG de hipsarritmia. Aunque se han descrito espasmos en flexión o en extensión en pacientes con S. Angelman, el patrón EEG no es de hipsarritmia, ya que lo que se observan son paroxismos hipervoltados de ondas delta a unos 2-3 c/s de más de 300 μ V. Los períodos en los que se observa en el niño una reducción del contacto, disminución de la actividad motora y alteración cognitiva, que sugerirían una regresión neurológica, podrían esconder sin embargo episodios de estado de mal epiléptico no convulsivo o no detectados. De hecho, Valente et al., 2006 registró estado de mal epiléptico en 15/18

(84%) de pacientes, y estado de mal epiléptico mioclónico en 7/18 (15%). Guerrini et al., 2003 consideran que el temblor peculiar en extremidades es un epifenómeno de un mioclono cortical. Recientemente Elia 2009, mediante estudios poligráficos, documentó que las sacudidas mioclónicas no se correlacionan con anomalías paroxísticas en el EEG. Este “estado de mal mioclónico en encefalopatías no progresivas”, descrito por B. Dalla Bernardina et al., 1984 y 2005, se caracteriza por la asociación de ausencias, sacudidas subcontinuas y ausencias mioclónicas breves. Este patrón se puede observar también en otras condiciones genéticas tales como Prader-Willi, Wolf-Hirschhorn y el síndrome de Rett. De hecho, las crisis en el S. Angelman a veces son difíciles de diferenciar de otros movimientos hipercinéticos, como ocurre en el síndrome de Rett. El trazado EEG no muestra un patrón común de anomalías, y tanto la actividad de fondo como las anomalías epileptiformes pueden variar en el mismo paciente. Sin embargo, algunas anomalías EEG y crisis son sugestivas de S. Angelman y pueden permitir un diagnóstico precoz.

Boyd et al., 1988 ya describieron 3 patrones típicos que se observaban comúnmente en pacientes con S: Angelman, y que estaban presentes tanto en vigilia como durante el sueño, independientemente de que se produjeran crisis: 1) Ritmos generalizados persistentes a 4-6 Hz que no variaban con la apertura-cierre de ojos, a diferencia de otras condiciones que sí que bloquean la actividad con la apertura de ojos. Esta característica podría ser útil en el diagnóstico diferencial de pacientes menores de 12 años; 2) Actividad delta rítmica a 2-3 Hz, más evidente en regiones anteriores, mientras que las puntas y onda agudas se mostraban como un patrón intercrítico. Durante las crisis se podían ver puntas multifocales de moderada amplitud. La actividad lenta generalizada también es predominante; 3) Puntas y ondas agudas entremezcladas con ondas a 3-4 Hz de más de 200 μ V, predominantemente en áreas posteriores y estimuladas por el cierre palpebral. Estos patrones descritos aparecen de manera precoz, a partir de los 4 meses de vida, por lo que son una herramienta muy útil para el diagnóstico precoz. Con el tiempo las anomalías en el trazado EEG cambian, y de acuerdo con su experiencia y descripciones previas, Laan et al., 1996 describieron brotes de actividad lenta hipervoltada a 1-3 Hz, entremezclada con actividad theta a 4-6 Hz de gran amplitud en niños menores de 4 años, pasando a un patrón de actividad a 4-6 Hz en regiones posteriores entremezclado con puntas y ondas agudas en los años siguientes hasta la pubertad. En los pacientes adultos se observa una actividad de fondo muy lenta, en ocasiones entremezclada con puntas focales o multifocales. También

encontraron en una serie de 36 pacientes con S. Angelman que un 50% de ellos mostraban descargas intermitentes y a veces continuas de actividad trifásica rítmica a unos 2-3 Hz de gran amplitud (200-500 μ V), principalmente en regiones frontales y entremezcladas con puntas y ondas agudas. Característicamente estas ondas trifásicas ocurrían en pacientes en condición de alerta, mientras en otras condiciones (por ejemplo enfermedades metabólicas) se observan generalmente en pacientes comatosos.

Todavía algunos autores (Valente et al., 2003b) mantienen que estos patrones no pueden ser considerados específicos, salvo por el patrón delta, que parece ser muy inusual en los otros síndromes. Otros patrones EEG que se observan en el SA, como la actividad theta y los paroxismos posteriores, pueden encontrarse en otras alteraciones diversas.

Dan et al., 2003 describieron que en el síndrome de Angelman se podían observar tres patrones rítmicos en el trazado EEG que son altamente consistentes y que se pueden observar en casi todos los pacientes independientemente del genotipo, la severidad clínica y la presencia o severidad del trastorno epiléptico:

- Patrón I: trenes de ondas delta rítmicas, de gran amplitud a 2-3 c/s, predominantes en las regiones frontales.
- Patrón II: trenes más difusos de ondas theta rítmicas a 4-6 c/s.
- Patrón III: brotes o trenes de actividad rítmica de gran amplitud, a 3-5 c/s, con la máxima amplitud en regiones occipitales, a veces con puntas de baja amplitud asociadas, y facilitadas por el cierre palpebral.

En un 45% de pacientes con delección 15q11q13 y en un 30% de aquellos con la mutación UBE3A, Elia 2009 describió un estado de mal epiléptico mioclónico caracterizado por una actividad de fondo lenta, una actividad theta-delta subcontinua en áreas centrales, o breves secuencias de ondas delta rítmicas con puntas asociadas en el área parieto-occipital que se activaban por el cierre de ojos.

Las características del trazado EEG en humanos y varios modelos de ratones, señalan que existen dos categorías separadas de alteraciones en el trazado EEG: una son los patrones EEG rítmicos característicos, que no están relacionados con la epilepsia, y otra es la actividad paroxística relacionada con la epilepsia, que es menos específica. Estas características son consistentes con un modelo de disfunción cortical y tálamo-cortical, que resulta de una disregulación de la neurotransmisión GABAérgica por: 1) un deficiente reclutamiento de receptores GABA_A, relacionado con una expresión génica reducida de UBE3A en todos los casos, y 2) una disminución de la cantidad de

subunidades $\beta 3$ en estos receptores, relacionado con una expresión génica reducida de GABRB3 en casos de delección (Dan et al., 2003).

Sigue habiendo controversia entre la asociación entre S. Angelman y Síndrome de West. Hay autores como Matsumoto et al., 1992 o Valente et al., 2006 que han descrito patrones que han identificado como de hipsarritmia o de “variantes similares a la hipsarritmia”, pero otros autores con estudios neurofisiológicos en series más largas de pacientes como Dan y Boyd 2003 han demostrado que el patrón EEG común que se ha visto en el S. Angelman se puede diferenciar fácilmente de la hipsarritmia, ya que consiste en brotes de actividad lenta a 2-3 c/s de más de 300 μ V de amplitud, en regiones frontales. También se han malinterpretado algunos patrones EEG como de síndrome de Lennox-Gastaut por la presencia de ausencias complejas y crisis tónicas, pero de nuevo una evaluación detallada del patrón EEG debería diferenciar estas dos condiciones por la presencia en el S. Angelman de una actividad rítmica de complejos de punta-onda lentos (Pelck et al., 2008)

Fiumara et al., 2010 en su serie de pacientes observaron características similares en los tipos de crisis y trazados EEG a los ya descritos previamente en la literatura. Todos sus pacientes presentaron crisis febriles antes del inicio de una epilepsia franca. Las crisis más frecuentes fueron las mioclónicas en la infancia, seguidas por las ausencias atípicas y las crisis tónico-clónicas. Ninguno mostró estado de mal epiléptico no convulsivo. El EEG crítico mostró descargas paroxísticas a 1-1'5 c/s de complejos punta-onda. La actividad de fondo estaba constituida por una actividad generalizada persistente a 4-6 Hz con inicio en regiones temporo-parietales. Con el tiempo el trazado EEG cambia, mostrando una actividad de fondo muy lenta entremezclada con puntas multifocales. Refieren la importancia del diagnóstico precoz que a veces es difícil por la falta de dismorfismos claros en los primeros meses de vida, y en ocasiones el temblor de los dedos puede ser una pista precoz. También refieren la importancia de diferenciarlo de otros síndromes que comparten algunas características como el síndrome de Rett en el caso de niñas, o el síndrome de Pitt-Hopkins que también presenta algunas características similares. Laan et al., 1997 refieren que “las anomalías EEG no son patognomónicas por sí mismas de S. Angelman, y tienen que ser valoradas dentro del apropiado contexto clínico”. De todas formas, sabiendo la existencia de algunos patrones sugestivos podría facilitar el diagnóstico precoz ayudando a un correcto consejo genético para la familia.

2.- SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down (S. Down) está causado por la trisomía de todo o parte del cromosoma humano 21. Es la causa más común de retraso mental, con una frecuencia estimada de 1 de cada 650-1000 nacimientos. Además de las alteraciones intelectuales, se asocia a muchos otros problemas de salud, tales como enfermedades congénitas del corazón, enfermedad de Alzheimer, leucemia, hipotonía, problemas motores, y varias anomalías físicas que ocurren con elevada frecuencia en los pacientes con S. Down (Patterson 2009). Aunque las crisis epilépticas no fueron mencionadas en la descripción original del S. Down, la prevalencia de la epilepsia en los niños con S. Down se sabe ahora que es más alta que en la población general, pero menor que en pacientes con retraso mental de otras etiologías (Ravindra A, 2011, Goldberg-Stern et al., 2001; Singh et al., 2002; Smigielska-Kuzia et al., 2009). Como indica Ravindra A (2011), la prevalencia de epilepsia resulta muy variable en los diversos estudios publicados, estando entre 0-13% con una media de 5'5% (Stafstrom, 1993)

La distribución entre pacientes de sexo masculino y femenino no es uniforme, y en estudios en los que se incluyen diferentes tipos de crisis epilépticas, los pacientes de sexo masculino parecían tener una edad de inicio de las crisis más precoz (Goldberg-Stern et al., 2001). Esta impresión podría estar influenciada por el hecho de que había una predominancia de pacientes de sexo masculino dentro del grupo de los que presentaban espasmos infantiles.

Mecanismos genéticos

Aproximadamente un 95% de casos de S. Down se deben a la presencia de una tercera copia extra del cromosoma humano 21. En un pequeño número de casos la trisomía de parte del cromosoma 21 lleva al S. Down. También en un pequeño número de casos el mosaicismo de la trisomía del cromosoma 21 puede llevar al S. Down. En este último caso algunas, pero no todas las células del individuo afecto presentan la trisomía del cromosoma 21. Hay dos hipótesis mayores propuestas históricamente para intentar explicar el mecanismo fundamental para que se produzca el fenotipo del S. Down, una es que el fenotipo es debido en cierto modo al incremento específico de la dosis, y por tanto de la expresión de genes específicos en el cromosoma 21. En este caso, la

expresión elevada de genes particulares podría ser la responsable de aspectos particulares del fenotipo. La otra hipótesis establece que el fenotipo ocurre por la inestabilidad fenotípica debida a la información genética extra, pero que en cierto modo el fenotipo no depende de la elevada expresión de genes específicos. Estas hipótesis se pueden combinar de diversas maneras para generar nuevas posibilidades, pero, a pesar de innumerables estudios en humanos y modelos animales para intentar esclarecer cuáles podrían ser los genes concretos dentro del cromosoma 21, o los mecanismos genéticos causantes del fenotipo del síndrome de Down, aún no hay nada claramente establecido (Patterson 2009)

Características de las crisis y los trazados EEG

Se acepta actualmente que hay una distribución trifásica del inicio de la epilepsia en los pacientes con S. Down: epilepsia infantil, epilepsia en adultos jóvenes, y un síndrome epiléptico específicos en pacientes de más de 50-55 años de edad (Arya et al, 2011). El inicio de las crisis está descrito que suele ocurrir dentro del primer año de vida en el 40% de los pacientes epilépticos con síndrome de Down, y en la tercera década de la vida en otro 40% (Sorge and Sorge 2010, Menendez, 2005).

Los tipos principales de crisis epilépticas que se han descrito en los pacientes con S. Down son: crisis parciales en un 47% de pacientes, espasmos infantiles en un 37% y crisis generalizadas tónico-clónicas en un 21% de casos (Goldberg-Stern 2001, Thiel et al., 2004). En las edades más tempranas, las crisis predominantes son los espasmos infantiles y las crisis tónico-clónicas con mioclonus. Cuando las crisis aparecen más tarde en la infancia o en la tercera década de la vida, las más comunes son las crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC), junto con las crisis parciales simples o complejas, aunque también se han descrito crisis mioclónicas, atónicas, ausencias y crisis tónicas (Singh 2002, Thiel et al., 2004).

Los espasmos infantiles son el tipo de crisis más importante en niños con S. Down (Arya et al., 2011), con una edad de inicio de las crisis entre 6 y 8 meses de edad (rango entre 4-18 meses) (Silva et al., 1996; Goldberg-Stern et al., 2001; Eisermann et al., 2003). Los espasmos infantiles en el S. Down pueden ser atribuidos en ocasiones a otras lesiones secundarias, como encefalopatía hipóxica o asfixia perinatal, en relación con

patología cardíaca, o prematuridad, entre otras posibles causas (Arya R., et al 2011). La mayoría de niños con S. Down y espasmos infantiles tienen una trisomía 21, aunque hay casos con mosaicismos o traslocaciones (Silva et al., 1996). En el estudio detallado de las características EEG de los espasmos infantiles en el S. Down, descrito por Silva et al., 1996 se observó que en los casos criptogénicos presentaban:

- Hipsarritmia simétrica;
- No focos que no se controlasen con el uso de diazepam i.v.
- Espasmos más bien aislados en vez de en salvas en el EEG crítico.

En los casos de S. Down y espasmos infantiles sintomáticos, describió varias características distintivas:

- No actividad paroxística intercrítica entre espasmos consecutivos;
- crisis que desde el punto de vista EEG se iniciaban o se combinaban con descargas focales.

Basado en estas características, las características de los espasmos infantiles en el síndrome de Down son más semejantes a las del síndrome de West idiopático. Además, cuando se asocian otros tipos de crisis, no suelen ser sugestivas de una encefalopatía epiléptica sintomática, sino más a una epilepsia generalizada idiopática relacionada con la edad, que se resuelve en unos meses o años (Silva et al., 1996).

Otros investigadores han descrito la hipsarritmia clásica como el patrón EEG más común en los espasmos infantiles en el S. Down (Eisermann et al., 2003), aunque también se han documentado paroxismos focales, variantes de la hipsarritmia, patrón de brote-supresión y hemi-hipsarritmia en ausencia de un correlato estructural (Goldberg-Stern et al., 2001)

En cuanto al tratamiento de los espasmos infantiles, hay variedad de tratamientos de elección descritos, pero un predictor muy importante del desarrollo psicomotor en estos niños es el momento de inicio del tratamiento apropiado para los espasmos infantiles. Eiserman et al (2003) encontraron que había una correlación estadísticamente significativa entre el lapsus de tiempo entre el inicio de los espasmos y el tratamiento y el cese de los espasmos, el coeficiente intelectual, y el desarrollo de características autísticas. Un intervalo de tiempo entre el inicio de los espasmos y el inicio del tratamiento de más de 2 meses predice la persistencia de las crisis. Además, una respuesta tardía al tratamiento también predice un coeficiente intelectual menor y un mayor número de casos con características autísticas. También se han registrado otros tipos de crisis en pacientes con espasmos epilépticos y S. Down, como crisis focales,

mioclónicas, CGTC y crisis atónicas (Silva et al., 1996; Goldberg-Stern et al., 2001) La progresión a síndrome de Lennox-Gastaut es infrecuente en relación con otros grupos de síndrome de West. En comparación con otros casos de síndrome de West sintomáticos, parece que en el S. Down los pacientes tienen mejor pronóstico en relación con el control de las crisis (Menendez, 2005)

En una revisión de Ferlazzo et al., 2009 citado en el artículo de Arya et al., 2011, vieron que en 13 pacientes diagnosticados de síndrome de Lennox-Gastaut, en ningún caso había estado precedido de un síndrome de West. La edad media de inicio fue de 9,1 años (entre 5-16) y un 62% de los pacientes experimentaron el inicio de las crisis tras los 8 años de edad. Registraron una marcada predominancia de crisis reflejas desencadenadas por un estímulo sensitivo inesperado, y precedieron o acompañaron el fenotipo de Síndrome de Lennox-Gastaut. Los desencadenantes más comunes de las crisis fueron ruido, tocar al paciente, contacto de agua en la cara, contacto de un vaso con la boca, emociones o subir escaleras. Los tipos de crisis reflejas fueron tónicas, ausencias atípicas, mioclónicas, CGTC y drop attacks.

Las crisis reflejas son comunes en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y S. Down, pero también se pueden ver en el S. Down per se.

3.- SÍNDROME DEL CROMOSOMA 20 EN ANILLO

El síndrome del cromosoma 20 en anillo [S.r(20)] es una enfermedad rara con una incidencia de 1/30.000 a 1/60.000 recién nacidos vivos y algo más de 69 casos descritos hasta el momento en literatura (Conlin et al., 2011; Elens et al., 2012). La mayoría de los casos son esporádicos, y muchos con mosaicismo para el cromosoma 20 en anillo [r(20)] (Giardino et al., 2010). Se correlaciona casi sistemáticamente a una epilepsia, con ausencia de dismorfismos específicos y asociada en muchos casos con un desarrollo psicomotor inicialmente aparentemente normal durante la infancia, y que empieza a deteriorarse a partir de los 2 años de edad, variando según el caso, pero en general coincidiendo con el inicio de las crisis epilépticas (Serrano-Castro 2002; Nishiwaki et al., 2005; Vignoli et al., 2009; Conlin et al., 2011). El habla y las habilidades ejecutivas parecen ser las más afectadas, resultando en apatía o hiperactividad, pérdida de habilidades sociales, comportamientos obsesivos, y en ocasiones psicosis o rasgos autistas (Vignoli et al., 2009). Con el desarrollo de la enfermedad se puede producir un

retraso mental leve-moderado, alteraciones del comportamiento como las descritas previamente, distintos tipos de crisis refractarias al tratamiento, y en algunas ocasiones se han descrito dismorfias viscerales, generalmente anomalías renales y cardíacas, y también en algunos casos dismorfismos faciales, y microcefalia, pero no hay un patrón específico de dismorfismos (Atkins et al., 1972; Canevini et al., 1998; Schinzel 2001; Bongaonkar et al., 2001). De acuerdo a lo señalado por Porfirio et al., 1987, el equipo de Bongaonkar fue el que catalogó este tipo de anomalía por primera vez en 1976 como un síndrome genético, y Herva et al (1977) lo confirmó considerando que podría ser catalogado como un síndrome específico del r20. Según Da mota Gomes et al., 2002, a Atkins et al., 1972, se les atribuye la primera descripción clínica en un caso de un niño con retraso mental, problemas de comportamiento, crisis y microcefalia asociado al r20. Inoue et al., 1997 sin embargo, citan otros autores que describieron la asociación entre el r20 y epilepsia, previamente a los autores citados por Porfirio et al., 1987, tales como Faed et al., 1972, de Grouchy et al., 1972, y Uchida and Lin, 1972.

Mecanismos genéticos

Un cromosoma en anillo es una alteración cromosómica formada por la fusión de las partes terminales delecionadas en las regiones teloméricas de los dos brazos de un cromosoma (Nishiwaki et al, 2005). En el caso del cromosoma 20 en anillo, los casos suelen ser generalmente esporádicos, la mayor parte son mosaicismos, aunque se han encontrado casos familiares (Back et al, 1989; Canevini et al., 1998)

El mecanismo de formación de un cromosoma en anillo consiste en que se rompen los telómeros en el extremo de cada brazo de un cromosoma, causando: a) distorsión de la morfología del cromosoma; b) fusión del extremo proximal y formación del anillo; c) y pérdida del material distal al romperse los extremos terminales. Se puede producir por tanto una pérdida potencial de material genético y una disregulación de la función de algunos genes, alteraciones en el ciclo de vida celular, y la formación del cromosoma en anillo, que en el caso del cromosoma 20 se asocia con epilepsia, y en otros cromosomas se ha visto que pueden causar retraso mental (The ring chromosome 20 foundation-Philadelphia 2007)

Inoue et al., 1997 expuso que dado que Kalousek y Therein (1976) demostraron que la deleción de los brazos cortos del cromosoma 20 (p11 →pter), no resultaba en epilepsia, y que Fraisse et al., (1981) demostraron que la deleción terminal del brazo

largo del cromosoma 20 (q13 →qter) sí que se asocia con epilepsia, parece que la pérdida de algunos genes del segmento terminal q13.3→qter podría ser la responsable de la manifestación de la epilepsia (Thomsen et al., 1989). Además, la pérdida de genes de un cromosoma puede resultar en una alteración del equilibrio del resto de genes, que pueden jugar un papel en la aparición de las crisis epilépticas.

En todos los casos que analizó Inoue et al., 1997 en su artículo y los casos previos descritos, el locus de fusión del cromosoma 20 en anillo fue p13q13, p13q13.3 o p13q13.33. El locus q13 es importante para la epilepsia porque hay dos síndromes epilépticos que se han adscrito a genes localizados en la vecindad. Uno es la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante, que es una epilepsia familiar parcial que causa crisis breves, violentas y frecuentes durante la noche, que generalmente empiezan en la infancia (Scheffer et al., 1995). El gen de este tipo de epilepsia se ha mapeado en el cromosoma 20q13.2-q13.3 en un amplio estudio australiano (Phillips et al., 1995). Además, la subunidad 4 alfa del receptor neuronal nicotínico de acetilcolina (CHRNA4) se mapeó en la misma región 20q (Steinlein et al., 1994), y el gen se expresa en todas las capas de la corteza frontal. El otro síndrome epiléptico son las convulsiones neonatales familiares benignas, que es una alteración rara autosómica dominante caracterizada por crisis no provocadas en las primeras semanas de vida (Hirsch et al., 1993) y asociadas a la mutación en el gen KCNQ2 (Singh et al., 2002; Zou et al., 2006; Elghezal et al., 2007). Un locus para esta condición fue mapeado en 20q13.2-13.3 (EBN1), que está muy cercano al gen de la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante (Leppert et al., 1989), y Beck et al. (1994) demostraron una mutación “nonsense” en el gen CHRNA4 que se cosegregaba con la forma ligada del 20q- de las convulsiones neonatales familiares benignas.

Según Inoue et al., 1997, los pacientes descritos en la literatura que presentaban características dismórficas leves, también tenían un bajo porcentaje de cromosoma 20 en anillo en mosaico. La severidad de los dismorfismos o de la disfunción intelectual podría correlacionarse con el incremento en el porcentaje de células anómalas, mientras que la severidad o refractariedad de las crisis epilépticas no parece relacionarse con el grado de mosaicismo.

Posteriormente se han publicado otros estudios en los que han identificado casos con S. r20 con un cuadro de epilepsia severa y típica del S. r20, pero en los que no se ha identificado una delección ni de las regiones teloméricas ni subteloméricas, sino que se

ha visto una longitud telomérica mayor en el cromosoma 20 en anillo, sugiriendo que podría derivar de una fusión telómero-telómero (Zou et al., 2006; Elghezal et al., 2007). En el artículo de Elghezal et al., 2007, sugirieron que las características clínicas del S. r20 podrían ser causadas esencialmente por la pérdida del cromosoma 20 en anillo en mosaico, llevando por tanto a una monosomía, ya que en su caso observaron un porcentaje de monosomía en las células examinadas, y no por la delección de los genes asociados con la epilepsia *CHRNA4* y *KCNQ2*, localizados en 20q13.3. Zou et al., 2006 sin embargo, tras comparar el cuadro clínico de los pacientes con S. r20 con el cuadro clínico, especialmente en relación con la epilepsia, en otros casos con cromosomas en anillo, de los cuales, los que presentaban epilepsia con más frecuencia fueron los que presentaban r14 o r17, vieron que el tipo de epilepsia era muy diferente, por lo que no era el hecho de tener un cromosoma en anillo lo que causaba el tipo tan peculiar de cuadro epiléptico en el S. r20. Zou et al., 2006 también refirieron en su artículo que, las características electro-clínicas en los pacientes con epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante, y con convulsiones neonatales familiares benignas son muy diferentes en muchos aspectos a las características electro-clínicas del cuadro epiléptico en los pacientes con S. r20, y postulan que sería posible que la epilepsia severa que es refractaria al tratamiento y que incluye estado de mal epiléptico no convulsivo en el S. r20 podría estar causado por una haploinsuficiencia o pérdida de función de los dos genes relacionados con los síndromes epilépticos descritos previamente (*CHRNA4* y *KCNQ2*). Esto podría ser debido quizás a un efecto telomérico de posición, que resultaría en un silenciamiento reversible de genes cercanos, que dependería de la longitud del telómero y su distancia a los genes que incluirían en este caso los dos genes implicados en epilepsia *CHRNA4* o *KCNQ2*.

Posteriormente Giardino et al., 2010, también han realizado un estudio genético en 8 pacientes afectados de S. r20, en el que sugieren que quizás las manifestaciones típicas del S. r20 están más probablemente relacionadas con mecanismos epigenéticos que alteran la expresión de genes cercanos a las regiones teloméricas, más que la delección de genes localizados en las regiones distales 20p ó 20q, ya que en sus 8 pacientes no encontraron delecciones en las regiones teloméricas o subteloméricas en el cromosoma 20, ni delecciones de los genes *CHRNA4* y *KCNQ2*. De todas formas refieren que no podrían excluir delecciones pequeñas en sus promotores o en regiones reguladoras. También tuvieron en cuenta la posibilidad de que la inestabilidad del cromosoma en anillo provocase células con monosomía para el cromosoma 20, y que esto estuviera

implicado en las manifestaciones fenotípicas del S. r20, pero en sus pacientes se encontraron sólo alrededor de un 1% de células monosómicas, que es mucho menor de lo encontrado por Elghezel et al., 2007, que vieron un 8%, por lo que la hipótesis de que el fenotipo esté relacionado con un “síndrome del anillo” por inestabilidad del anillo se ve debilitada. Se había descrito previamente que los casos con un 100% de células anómalas mostraban un retraso psicomotor y del desarrollo más severo, iniciándose desde los primeros meses de vida, antes del inicio de las crisis (Ville et al., 2006). En dos estudios independientes no se vio correlación entre el QI (coeficiente intelectual) y la edad de inicio de las crisis (Yamadera et al., 1998; Augustijn et al., 2001), mientras Nishiwaki et al., 2005 concluyeron que el porcentaje de mosaicismo está significativamente asociado con el QI, la edad de inicio de las crisis y las malformaciones, pero no con la respuesta a los antiepilépticos. También encontraron una correlación positiva entre la edad de inicio de las crisis y el porcentaje de mosaicismo del r(20) en el estudio de Herrgard et al., 2007. Los resultados del estudio de Giardino et al., 2010 indicaron porcentajes más altos de células con cromosoma r(20) en pacientes con edades más tempranas de inicio de las crisis y también parece correlacionarse con la resistencia a los tratamientos antiepilépticos, estando de acuerdo con los resultados de Nishiwaki et al., 2005 y Herrgard et al., 2007. Los dos pacientes que en su serie mostraron un porcentaje menor de mosaicismo para el cromosoma r(20), desarrollaron crisis en una edad más tardía, la epilepsia se controló mejor y fueron los únicos dos pacientes sin retraso mental en la edad adulta. Estos casos también demuestran el papel fundamental de las crisis en la determinación de la alteración cognitiva en el S. r(20). En su serie de pacientes también observaron porcentajes mayores de alteraciones del comportamiento en los pacientes con porcentajes mayores de células con cromosoma r(20). En el estudio de Giardino et al., 2010 especulan nuevos mecanismos que podrían estar implicados en el fenotipo epiléptico del S. r(20), que podrían estar relacionados con la conversión del cromosoma r(20) a un cromosoma de morfología normal y viceversa, que habría que corroborarlo con más estudios familiares. También refieren que las repeticiones en tándem de DNA telomérico que formen una estructura heterocromática podrían silenciar los genes subteloméricos CHRNA4 y KCNQ2 o sus componentes reguladores, pero también habría que investigarlo. Por último, sugieren también la posibilidad de que hayan otros genes relacionados con la epilepsia en el cromosoma 20, que habría que investigar en un futuro.

Además de los estudios genéticos para intentar explicar la etiología del fenotipo en el S. r(20), también se han visto alteraciones en los estudios de PET y SPECT, y en el artículo publicado por Jacobs et al., 2008 sugieren la hipótesis de una posible disfunción en la neurotransmisión dopaminérgica en estos pacientes, ya que vieron una reducción en la captación dopaminérgica en los núcleos del caudado y putamen en los estudio de PET en los pacientes con S. r(20), lo cual propusieron que podría alterar los mecanismos de interrupción de las crisis, que estaría relacionado con los frecuentes episodios de estado de mal epiléptico no convulsivo prolongados, pero habría que hacer más estudios en este sentido.

Características de las crisis y los trazados EEG

Aunque la epilepsia resulta ser, en todas las descripciones, la principal manifestación clínica del síndrome, y frecuentemente el síntoma que conduce al diagnóstico, son raras las publicaciones dedicadas al análisis Vídeo-EEG poligráfico (Petit et al., 1999), o incluso a la sola documentación EEG de los eventos críticos (Inoue et al., 1997; Canevini et al., 1998; Kobayashi et al., 1998; Augustjin et al., 2001). También son escasas las publicaciones en las que describen los diversos tipos de crisis que pueden presentar. Aunque en el artículo de Nishiwaki et al., 2005 indicaba que sólo se habían publicado 57 pacientes hasta ese momento en literatura, también señalaban que esta enfermedad es importante electroclínicamente porque se asocia, entre otros tipos de crisis epilépticas, con estado de mal epiléptico no convulsivo. Estudios recientes informan que el estado de mal epiléptico no convulsivo es más común de lo que generalmente se identifica, y se encuentra en varias enfermedades con alteraciones del nivel de consciencia y alteraciones de memoria, similares a los síntomas de los pacientes con demencia. Por tanto una mejor comprensión del S. r20 podría ayudar además a clarificar los factores genéticos que subyacen en el estado de mal epiléptico no convulsivo.

La falta de dismorfismos típicos en este síndrome, frecuentemente retrasa el diagnóstico. La epilepsia se considera como lo más característico del síndrome, ayudando a la sospecha clínica temprana, pero sólo recientemente se les ha prestado atención desde el punto de vista clínico, gracias a Inoue et al, 1997. La edad de inicio de las crisis suele estar entre los 3 y los 5 años de edad (Jacobs et al., 2008), con una edad

media de inicio de las crisis es de 5'3 años, pero en la mayoría inicia antes de los 10 años. Inoue et al en 1997 enfatizaron que la severidad de la epilepsia incluye episodios frecuentes de estado de mal epiléptico no convulsivo de alta frecuencia. Hay hallazgos EEG peculiares descritos por algunos autores (Inoue et al 1997, Canevini et al 1998, Kobayashi et al 1998; Nishiwaki et al., 2005; Ville et al., 2006; Zou et al., 2006; Vignoli et al., 2009; Conlin et al., 2011;). Los hallazgos de imagen cerebral están menos estudiados que los hallazgos genéticos o EEG (Da mota Gomes et al, 2002)

Inoue et al., 1997 hicieron una descripción muy detallada de las crisis y los trazados EEG en 6 pacientes con S. r20, y lo compararon con 4 pacientes que presentaron estado de mal epiléptico no convulsivo pero sin S. r20, para ver las diferencias electro-clínicas de las crisis entre estos dos grupos. En los pacientes con S. r20 describieron las siguientes características en común en relación con el cuadro electro-clínico:

1) Las crisis consistieron en un estado confusional prolongado en todos los pacientes, y también presentaron en 4 de los 6 pacientes crisis motoras breves o convulsiones. La alteración de la consciencia era fluctuante y no tan severa como para causar una total falta de respuesta o falta de movimientos. Se observaron durante las crisis facies inexpresiva, mutismo, inatención, perseveración, y lentitud de respuesta y comportamiento. Los pacientes eran capaces de recordar los eventos ocurridos durante el estado de leve confusión. La duración de la crisis era generalmente de unos 10-15 minutos, que es más prolongado que lo que suele durar una crisis epiléptica habitualmente, aunque raramente superaba los 60 minutos. Las crisis ocurrían diariamente o al menos semanalmente en todos los pacientes. Estas crisis frecuentes y prolongadas habitualmente alteraban la vida diaria de los pacientes.

b) El EEG crítico mostró ondas lentas hipervoltadas durante un período prolongado, con algunas puntas ocasionales, que a veces orientaban hacia una región unilateral, frecuentemente frontal, pero fácilmente se volvían bilaterales. La frecuencia cambiaba frecuentemente. Los complejos de punta y onda jamás fueron la característica predominante en el EEG.

Inoue et al., 1997 también describieron que en algunos de los pacientes que analizaron observaron crisis motoras con desviación de la cabeza o los ojos, automatismos motores complejos, y convulsiones generalizadas precedidas de movimientos versivos de la cabeza y los ojos. En los pacientes que presentaron estas características se observaron más signos lateralizadores o localizadores en los estudios EEG y de magnetoencefalografía y SPECT. También se han descrito crisis con episodios de terror

asociados con pérdida de consciencia, automatismos o actividad tónica (Jacobs et al., 2008), así como períodos de mirada fija, automatismos oroalimentarios, hipertonía, afasia persistente, expresión de miedo y crisis nocturnas sutiles (Serrano-Castro 2002; Nishiwaki et al., 2005; Ville et al., 2006; Vignoli et al., 2009; Conlin et al., 2011)

Inoue et al., 1997 describieron los episodios de estado de mal epiléptico no convulsivo observados en sus pacientes y en otros pacientes de otras publicaciones, en dos formas: generalizados (estado de mal epiléptico de ausencias), y parcial (estado de mal epiléptico parcial complejo). Además, al compararlo con el tipo de estado de mal epiléptico no convulsivo presentado en pacientes sin S. r20, indicaron que, a pesar de que eran pocos pacientes, se vio que las crisis en los pacientes con la alteración cromosómica tendían a ser más frecuentes, muchas veces diarias, y más breves que aquellas de los pacientes sin la anomalía cromosómica, que se resolvían frecuentemente a lo largo de 1 hora. Los EEGs mostraban ondas lentas hipervoltadas con puntas ocasionales en los pacientes con S. r20, mientras en los pacientes sin la anomalía cromosómica el componente de punta era más prominente. El inicio de los estados de mal epiléptico no convulsivo en los pacientes con S. r20 frecuentemente coincidía con el inicio de la epilepsia, mientras en pacientes sin la anomalía cromosómica frecuentemente tenían crisis convulsivas o no convulsivas aisladas antes del inicio de las crisis prolongadas. Otras características electroclínicas que analizaron no parecían diferenciarse significativamente, aunque la muestra era pequeña y recomendaban estudios con más pacientes. También indicaron que las crisis epilépticas eran muy fármacorresistentes en los pacientes con S. r20.

A pesar de la relativa amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas y en la severidad del cuadro, hay algunas características del trazado EEG que hacen que el S. r20 presente un patrón EEG crítico e intercrítico característico, por ejemplo se ha descrito que durante las crisis se observan trenes de ondas theta en áreas fronto-temporales, que no muestran cambios ante la apertura de ojos o la administración de Diazepam. También se han descrito paroxismos epilépticos frontales así como ondas lentas hipervoltadas durante un período prolongado con algunas puntas frontales ocasionales uni o bilaterales. Los trazados EEG intercríticos han mostrado en ocasiones lentificación difusa de la actividad de fondo con ondas delta a 1-2 Hz y puntas predominantemente frontales. En ocasiones también se han descrito trazados EEG intercríticos normales, que no excluyen el diagnóstico de S. r(20) (Inoue et al 1997;

Nishiwaki et al., 2005; Ville et al., 2006; Zou et al., 2006; Vignoli et al., 2009; Conlin et al., 2011)

4.- SÍNDROME DE INVERSIÓN DUPLICACIÓN DEL CROMOSOMA 15

El síndrome de inversión-duplicación del cromosoma 15 [S.inv-dup(15)] o idic(15) (inversión duplicación del cromosoma 15 a nivel proximal, o cromosoma 15 isodicéntrico) tiene una incidencia estimada al nacimiento de 1 de cada 30.000, con una proporción de varones y hembras de casi 1:1 (Battaglia 2005 y 2008). Los pacientes con este síndrome desarrollan características clínicas distintivas tales como hipotonía central precoz difusa, retraso del desarrollo y retraso mental moderado/severo, epilepsia severa, comportamiento autístico o simil-autístico (Battaglia et al 1997; Battaglia 2005). El lenguaje suele estar ausente o ser pobre y con tendencia a la ecolalia, con una comprensión limitada (Battaglia 2008). Debido a que los rasgos faciales sugestivos son leves, especialmente en edades tempranas, una descripción adecuada de la epilepsia y el comportamiento pueden representar características importantes para el diagnóstico (Battaglia et al., 1997; Gurrieri et al., 1999; Valente et al., 2006). Hay muy pocas series, con pequeñas muestras o casos, que han intentado clarificar estos hallazgos, especialmente considerando el cuadro electro-clínico.

Mecanismos genéticos

La región cromosómica 15q11q13 es conocida por su inestabilidad, como refiere Battaglia A et al., (2005), que se debe a la presencia de elementos repetidos del DNA. Pueden ocurrir muchas reorganizaciones en este segmento de imprinting: deleciones asociadas bien con el S. Angelman o con el síndrome de Prader-Willi (PWS), según el origen parental; traslocaciones; inversiones; y cromosomas marcadores supernumerarios formados por la inversión duplicación de la zona proximal del cromosoma 15. Las duplicaciones intersticiales, triplicaciones y translocaciones recíprocas balanceadas son mucho menos frecuentes. La inv-dup(15) es la más común del heterogéneo grupo de cromosomas anómalos extraestructurales (ESACs).

Se han identificado dos tipos citogenéticos de cromosomas marcadores de la inv-dup(15), que tienen consecuencias fenotípicas diferentes. Una es un cromosoma

metacéntrico o submetacéntrico y heterocromático, pequeño o similar a un cromosoma del grupo G, que no contiene la región crítica del PWS/AS (PWS/ASCR), y la descripción citogenética es **dic(15)(q11)**. La mayoría de niños con esta alteración muestran un fenotipo normal. El segundo tipo de inv-dup(15) es tan largo, o más largo que un cromosoma del grupo G, y tiene eucromatina 15q. Este tipo incluye la región crítica PWA/ASCR, y la descripción citogenética es **dic(15)(q12 o q13)**. La mayoría de dic(15)(q12 o q13) derivan de los dos cromosomas maternos homólogos en la meiosis, y están frecuentemente asociados con un incremento en la edad media materna en el momento de la concepción, similar a otras trisomías. Esto implica que la duplicación del PWS/ASCR paterno es o un evento raro, o tiene un efecto letal, o no se detecta por la ausencia de una expresión fenotípica. La presencia de una inv-dup(15) grande resulta en una tetrasomía 15p y una tetrasomía parcial 15q. La inv-dup(15) mayor es la que suele estar asociada con fenotipos anómalos.

Características de las crisis y los trazados EEG

Las crisis epilépticas son un hallazgo frecuente en los sujetos con S.Inv-Dup (15).

Webb (1994) describió 29 casos clínicos con crisis en una revisión de 91 casos de inv-dup (15) de la literatura. Buoni et al. (2000) describieron 52 casos de un análisis de 113 casos que revisaron de la literatura.

La incidencia de la epilepsia parece de todas formas muy variable en las diferentes casuísticas; esto se puede deber probablemente al resultado de un reclutamiento diferente, por un lado por la variabilidad del fenotipo clínico, y por tanto al tipo de alteración que llevó al estudio genético, por otra parte, a la duración del seguimiento en los casos de diagnóstico prenatal.

La epilepsia muestra un inicio variable, entre los 6 meses y los 9 años, y se puede presentar en forma de espasmos infantiles asociados con un trazado EEG de hipsarritmia (Battaglia 2008), crisis parciales complejas, crisis mioclónicas, epilepsia generalizada idiopática, síndrome de Lennox-Gastaut o síndrome de Lennox-Gastaut like (Battaglia, 2005). En este último caso, se trata de una forma de pronóstico severo, con crisis tónicas, atónicas (con crisis de caídas al suelo o caída de la cabeza), tónico-clónicas y ausencias atípicas con un inicio entre los 4 y los 8 años de edad. Se han descrito también crisis mioclónicas, parciales complejas y ausencias mioclónicas reflejas (Elia et al., 1998; Battaglia, 2005)

La epilepsia es significativamente variable incluso en su gravedad, puede de hecho manifestarse en forma relativamente benigna y bien controlada por el tratamiento farmacológico (Buoni et al. 2000; Chifari et al 2002), o en forma particularmente grave y fármaco-resistente (Webb et al. 1998; Borgatti et al. 2001a). Según Valente et al., (2006), el fenotipo electro-clínico, la edad de inicio y la evolución de los diversos tipos de epilepsia referidos en las pocas contribuciones descritas en la literatura hasta el momento, están mal definidos y dishomogéneos.

El EEG se ha definido con detalle en pocos trabajos. Battaglia et al. (1997) describieron las características del EEG en cuatro pacientes a los que se les hizo estudios de Vídeo-EEG de vigilia y sueño seriados, y vieron como características comunes: 1) Una actividad de fondo lenta; 2) Ausencia o muy escasos ritmos fisiológicos que se observan habitualmente en regiones posteriores del cerebro; 3) anomalías epileptiformes multifocales con predominancia hemisférica variable que se podían registrar durante el sueño; 4) Frecuentes paroxismos generalizados hipervoltados durante 2-20 segundos, caracterizados por complejos de punta u onda aguda/onda lenta, en muchos casos acompañados de ausencias atípicas; 5) Brotes frecuentes de ritmos rápidos generalizados durante el sueño de ondas lentas, acompañados de taquipnea y/o desviación de los ojos hacia arriba o con mirada fija; 6) Alteración de la estructura habitual de sueño. En la experiencia de Elia et al., (2006), vieron también una gran variabilidad en el tipo de epilepsia, y describieron también un caso de epilepsia benigna con puntas centro-temporales en el trazado EEG intercrítico y buena evolución (Gobbi et al., 2002). Otros hallazgos en el EEG descritos en literatura incluyen paroxismos generalizados de punta seguida de onda lenta rítmicos, a unos 3'5-4 Hz, con una duración de 4-6 segundos (Chiffari et al., 2002)

5.- ALTERACIONES DEL CROMOSOMA 17: LISENCEFALIA Y SÍNDROME DE SMITH MAGENIS

5 a.- LISENCEFALIA

Las alteraciones de la migración neuronal/neuroblástica, son un grupo heterogéneo de alteraciones del desarrollo del sistema nervioso y están consideradas como una de las causas más significativas de anomalías del desarrollo psicomotor y de crisis epilépticas en la infancia (Verrotti et al., 2010). Una de las alteraciones más frecuentes es la

lissencefalia, que estaría por tanto dentro del grupo de epilepsias asociadas con malformaciones del desarrollo cortical, y puede asociarse con déficits cognitivos/motores de leves a severos (Andrade, 2009).

La lissencefalia la podemos clasificar en dos formas principales: lissencefalia tipo I ó lissencefalia clásica, que es causada por la detención de la migración neuroblástica, y que a su vez se subdivide en tres tipos: lissencefalia aislada, el síndrome de Miller-Dieker y la lissencefalia ligada al cromosoma X; La lissencefalia tipo II o “en empedrado” que es causada por una excesiva migración, y que incluye el síndrome de Walker-Warburg, la distrofia muscular congénita de Fukuyama y la enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori (Flores-Dinorin 1999, Verrotti et al., 2010). La incidencia de la lissencefalia se ha estimado que está entre el 1’2 de 100000 nacimientos para la lissencefalia clásica, y en 1 de 100000 nacimientos para la lissencefalia “en empedrado” (Verrotti et al., 2010). Nosotros nos vamos a centrar en la lissencefalia clásica ya que los pacientes de nuestro estudio pertenecen a este grupo.

La lissencefalia, que se considera la malformación cerebral más grave dentro del grupo de los trastornos de la migración neuroblástica (Flores-Dinorin 1999), se caracteriza por una deficiente giración durante el desarrollo de la corteza, con una corteza anormalmente gruesa, compuesta sólo de 4 capas inmaduras en vez de 6 capas bien desarrolladas, con ausencia de surcos y circunvoluciones en la corteza cerebral, lo que le confiere el aspecto de una superficie lisa. La severidad de las malformaciones varía entre la ausencia de giración (agiria), o la reducción del patrón de giración normal (paquigiria). La paquigiria es definida como la presencia de circunvoluciones muy grandes y escasas y, por consiguiente, menor número de surcos, y casi siempre se alternan áreas de agiria y áreas de paquigiria. Estos trastornos comienzan entre la octava y la decimosexta semana de edad gestacional, en el período principal de la migración neuroblástica hacia la corteza cerebral, y continúan durante el resto de la vida fetal, cuando la mayor parte de la migración radial a la corteza es glioblástica; durante la segunda mitad de la gestación se forman las circunvoluciones (Flores-Dinorin 1999). Teniendo en cuenta la severidad de las anomalías del patrón de giración, y el gradiente en el eje antero-posterior, los diferentes patrones de la lissencefalia se pueden graduar. La mayoría de pacientes tiene anomalía más severas sobre las regiones posteriores de la corteza (gradiente $P > A$). Otros tienen las alteraciones corticales más severas en las regiones frontales (gradiente $A > P$) (Andrade, 2009)

Mecanismos genéticos

La migración neuroblástica consiste en células nerviosas moviéndose desde su lugar original en las zonas ventriculares y subventriculares hacia su localización final. Los neuroblastos que realizan la migración neocortical pueden adoptar diferentes tipos de trayectorias, una gran proporción realizan una migración radial, y otro grupo importante adoptan una trayectoria tangencial a nivel de las zonas germinativas ventriculares o subventriculares antes de adoptar la migración radial. Varios estudios en la última década han identificado varias moléculas implicadas en el control de la migración neuronal y en conseguir llegar al destino exacto final de las neuronas (Verrotti et al., 2010). Estas moléculas se pueden dividir en cuatro amplias categorías:

- Moléculas del citoesqueleto, que juegan un importante papel en el inicio y progresión de la migración neuronal (por ejemplo: LIS1, TUBA1A);
- Moléculas de señalización, que juegan un papel en la laminación (por ejemplo la reelina y algunos receptores de reelina)
- Moléculas que modulan la glicosilación que parecen aportar señales de parada de la migración neuronal.
- Otros factores incluyen los neurotransmisores (glutamato y GABA), factores de crecimiento (“factor neurotrófico derivado de cerebro” o BDNF, y hormonas tiroideas), moléculas derivadas del metabolismo peroxisomal, y factores ambientales (etanol y cocaína)

Se han identificado seis genes diferentes relacionados con la lisencefalia: *LIS1*, *DCX*, *TUBA1A*, *VLDLR*, *ARX* y *RELN*, y la co-delección del gen *YWHAE* con *LIS1* puede resultar en el síndrome de Miller-Dieker (Spalice et al., 2009)

La lisencefalia tipo I es causada por una delección en el cromosoma 17p13.3, que se puede detectar en todos los pacientes con síndrome de Miller-Dieker, y en aproximadamente el 13% de los pacientes con lisencefalia aislada. El gen responsable de esta malformación se conoce como el gen *LIS1* o *PAFAH1B1* situado en el cromosoma 17p13.1, que fue el primer gen que se correlacionó con la lisencefalia humana y controla la orientación de los husos mitóticos tanto en las células madre neuroepiteliales como en las células progenitoras gliales radiales. Su delección causa una disfunción de la dineína, una proteína citoplasmática microtubular implicada en el

proceso de migración neuronal (Flores-Dinorin 1999; Verrotti et al., 2010). Un 65% de pacientes tienen mutación del gen *LIS1*, y las anomalías en este gen se asocian frecuentemente con un gradiente P>A.

El extremo terminal del brazo corto del cromosoma 17 es crucial para el neurodesarrollo. La delección completa de los genes *LIS 1* y *14-3-3ε YWHAE* situados en el cromosoma 17p13 causan el síndrome de Miller-Dieker (Toyo-oka et al., 2003; Verrotti et al., 2010). Los niños afectados tienen facies dismórfica, otras anomalías congénitas y una menor esperanza de vida (Andrade, 2009). Se ha visto recientemente que las delecciones independientes del gen *LIS1* o las alteraciones de nucleótidos en sus exones codificantes sin delección del gen *14-3-3ε* causan un cuadro más leve de lissencefalia aislada sin deficiencias de crecimiento o características faciales distintivas (Cardoso et al., 2000), sin embargo, la combinación de la delección *LIS1* y *YWHAE* resulta en lissencefalia severa y características faciales distintivas (Shimajima et al., 2010). *YWHAE* pertenece a la familia de proteínas 14-3-3 que pueden tener muchos efectos en fosfoproteínas, incluyendo la protección frente a la defosforilación. 14-3-3ε se une a CDK5/p35-fosforilado NUDEL y esta unión mantiene la fosforilación NUDEL. NUDEL es una proteína de unión a *LIS1* que junto con *LIS1* regulan la función de la cadena pesada de la dineína citoplásmica a través de la fosforilación a través de CDK5/p35, un complejo conocido por ser esencial en la migración neuronal.

Una rara forma de lissencefalia (con o sin alteración del cuerpo calloso), se asocia con anomalías de los genitales, y se ve en pacientes con mutaciones del gen *ARX* (factor de transcripción que se expresa en el cerebro fetal y en los testículos). Curiosamente mutaciones en este gen están también presentes en pacientes con síndrome de West sin una anomalía visible de la migración cortical. El gen *ARX* se expresa en el cerebro anterior, y regula la migración no radial de interneuronas (Andrade, 2009)

Otro 12% de pacientes varones con lissencefalia clásica muestran mutaciones en el gen *DCX* en el cromosoma Xq22.3, que se ve comúnmente en pacientes con un gradiente A>P, y mutaciones heterocigotas sobre todo en hembras, se asocian con heterotopía en banda subcortical. Un grupo más pequeño de pacientes tienen mutaciones en el gen *TUBA1A* (en el cromosoma 12q12-q14), se ha correlacionado con el espectro de agiria-paquigiria, asociado a un gradiente P>A. Los genes *DCX*, *LIS1* y *TUBA1A* regulan la función de microtubulos y la dineína citoplásmica, interfiriendo con la migración

neuronal. *LIS1* también es necesaria para la proliferación celular y el transporte intracelular. La forma clásica de lisencefalia con 4 capas corticales y corteza gruesa puede estar causado por mutaciones en estos tres genes. Un pequeño número de pacientes tienen mutaciones en el gen *RELN*, que se piensa que está asociado con la detención de la migración neuronal, y la promoción de una laminación cortical normal. Las mutaciones de *RELN* están asociadas con una lisencefalia autosómica recesiva con hipoplasia del cerebelo (Andrade, 2009)

Según refieren Pancoast et al., 2005, la lisencefalia se ha considerado tradicionalmente una alteración de la migración radial durante el desarrollo cerebral, pero recientemente hay datos que indican que las interneuronas no migran radialmente, mientras que las neuronas de proyección sí migran radialmente. Según sus datos, al considerar la patogénesis de la lisencefalia humana y las manifestaciones clínicas en estos pacientes, se deben considerar defectos tanto en la migración celular no radial (interneuronas inhibitorias que migran no radialmente desde la eminencia ventral gangliónica) como la migración radial (neuronas de proyección excitatorias que se mueven desde la zona cortical ventricular hasta la superficie de la corteza cerebral).

Características de las crisis y los trazados EEG

La epilepsia (incluyendo los espasmos infantiles) es muy común, y puede ser intratable. Los pacientes con lisencefalia frecuentemente presentan epilepsia y retraso mental, condiciones frecuentemente asociadas con un defecto de neuronas inhibitorias (Pancoast et al., 2005). Las crisis están presentes en casi la totalidad de los niños con lisencefalia tipo I (clásica), y varios autores coinciden en que el inicio de las crisis se produce en edad temprana (Flores-Dinorin 1999; Pancoast et al., 2005; Spalice et al., 2009). Verrotti et al., 2010 sitúan el inicio de las crisis entre los 6-12 primeros meses de vida. Hay una alta prevalencia de espasmos infantiles (80%), con o sin un patrón EEG de hipsarritmia típica. También se han observado múltiples tipos de crisis, incluyendo crisis focales, crisis tónicas, ausencias atípicas y crisis atónicas (Spalice et al., 2009). El reconocimiento de una actividad eléctrica inhabitual para la edad en frecuencia y amplitud, y un patrón evocador más precoz, frecuentemente reconocible en los primeros meses de vida es fuertemente sugestivo (Dalla Bernardina et al., 1996). Flores-Dinorin 1999 observó sobre todo espasmos infantiles y crisis mioclónicas. Matarese et al., 2009,

describieron un caso de Síndrome de Miller-Dieker que inició con crisis sugestivas de crisis parciales complejas a la edad de 3 meses, y crisis sugestivas de espasmos infantiles en serie a la edad de 6 meses con un EEG con frecuentes puntas multifocales independientes y ondas agudas, que sugerían una probable evolución a una hipsarritmia. Verrrotti et al., 2010 señalan que en una primera fase entre los 6 y 12 primeros meses de vida se dan sobre todo crisis de tipo espasmos y crisis akinéticas-mioclónicas con un EEG alterado (no indican más detalles del EEG), y que posteriormente los niños desarrollan un síndrome epiléptico complejo que incluyen crisis de ausencias atípicas, drop attacks, crisis mioclónicas, parciales complejas, tónicas y atónicas.

De Wit et al., 2011 en un estudio de seguimiento de la evolución a largo plazo de 24 pacientes con lisencefalia tipo I refieren que todos los pacientes presentaban epilepsia intratable, con una edad de inicio entre pocos días de vida hasta los 2 años (media de 6 meses). Cinco pacientes iniciaron con crisis neonatales, 17 con espasmos infantiles, y dos con epilepsia multifocal. No vieron una correlación entre la edad de inicio de las crisis y la supervivencia, que ellos relacionaron más con el grado de severidad de las alteraciones radiológicas. Los EEGs mostraron una actividad rápida generalizada típica de gran amplitud y/o complejos de punta y onda lenta de gran amplitud en casi todos los casos. Ningún paciente presentó un EEG normal. Los niños que conseguían desarrollar alguna habilidad psicomotora la perdían en relación con períodos de infecciones o de crisis epilépticas. Refieren en el artículo que el tratamiento de la epilepsia es muy importante, ya que las crisis pueden llevar a la pérdida de habilidades o incluso a la muerte (algunos pacientes murieron en el contexto de un estado de mal epiléptico)

El EEG muestra ritmos rápidos difusos de gran amplitud, que se consideran peculiares en esta alteración (Spalice et al., 2009)

Otras características clínicas

Los pacientes afectados de Lisencefalia tipo I presentan además de la epilepsia de inicio temprano, retraso psicomotor global intenso (Flores-Dinorin 1999, De Wit et al., 2011) y déficit motor, caracterizado por cuadriparesia e hipotonía. Sólo en el síndrome de Miller-Dieker se observan dismorfias faciales características que incluyen: frente alta y prominente con hundimiento bitemporal, labio superior delgado, nariz corta con narinas antevertidas, implantación baja de pabellones auriculares y micrognatia. También se han

descrito alteraciones sistémicas como malformaciones cardíacas y renales (Flores-Dinorin 1999)

Hallazgos neurorradiológicos

Además de la paquigiria y agiria, se pueden encontrar unas fisuras silviana y rolándica poco desarrolladas y fallo en la opercularización de las áreas insulares. La corteza está moderadamente engrosada (5-10 mm) con anomalías de la sustancia blanca. Se pueden asociar también una dilatación de los ventrículos laterales, una hipoplasia leve del cuerpo calloso, y la persistencia del cavum septum pellucidum. Según la mutación genética también se observan las alteraciones corticales con diversa localización. Las mutaciones en LIS1 se asocian con frecuencia con anomalías prevalentes en la corteza parietal y occipital, mientras la lisencefalia-DCX muestra alteraciones más pronunciadas en la corteza frontal. Mutaciones en TUBA1A llevan a una alteración de la giración que es más severa en regiones cerebrales posteriores que en las anteriores (gradiente P>A), frecuentemente combinado con disgenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo y tronco del encéfalo, y malformaciones corticales variables, que incluyen heterotopía en banda subcortical sutil y ausencia o hipoplasia del brazo anterior de la cápsula interna. Recientemente se ha descrito un nuevo tipo de lisencefalia asociada con TUBA1A que presenta cinco características en todos los casos descritos: lisencefalia, anomalías severas del cuerpo calloso, del hipocampo, cerebelo y tronco del encéfalo. Esta nueva forma recuerda las características de la lisencefalia ligada a las mutaciones del gen RELN (Verrotti et al., 2010)

5 b.- SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

El síndrome de Smith-Magenis consiste en un cuadro que cursa con retraso mental de gravedad variable junto con una serie de anomalías congénitas que configuran en conjunto un patrón característico y reconocible de rasgos físicos, de desarrollo y de conducta (Gener B, 2010)

Mecanismos genéticos

En la mayoría de los individuos, el síndrome de Smith-Magenis es un síndrome de genes contiguos causado por una delección intersticial en 17p11.2. Recientemente se ha comprobado que mutaciones puntuales en el gen *RAI1* situado en la misma región cromosómica pueden causar este síndrome.

El diagnóstico clínico se confirma en la mayoría de los casos (90%) citogenéticamente, que pone de manifiesto una delección intersticial en 17p11.2. De éstos, alrededor del 70% de los individuos tienen una delección común de unas 3'7 Mb, aunque la región crítica comprende 650 Kb. Un porcentaje más pequeño presentan delecciones mayores o menores.

Se han encontrado mutaciones dominantes en el gen *RAI1* situado en el centro de la región crítica en individuos con un fenotipo de Síndrome de Smith-Magenis que no presentan una delección identificable en 17p11.2 por técnicas de FISH.

Características de las crisis y los trazados EEG

Las crisis epilépticas ocurren en menos del 25% de los casos. Hay pocos artículos que analicen específicamente el tipo de epilepsia y los trazados EEG en este síndrome. Hay dos artículos en los que describen en total a dos pacientes que presentaron espasmos epilépticos (Roccella et al., 1999; Hino-Fukuyo et al., 2009), y un estudio con 31 pacientes que presentaron crisis epilépticas en el que destacan que las anomalías epileptiformes más comunes fueron las generalizadas.

Otras características clínicas

En los niños pequeños la presencia de hipotonía, letargia generalizada y disfunción oromotora son casi una constante. Las dificultades en la alimentación también son frecuentes y en muchos casos existe un retraso pondero-estatural.

Algunas características comunes incluyen rasgos craneofaciales distintivos que suelen hacerse más evidentes con el paso de los años. La cara suele ser ancha, cuadrada y existe braquicefalia; la plenitud de las mejillas junto con la hipoplasia medifacial y la presencia de una raíz nasal ancha y aplanada suele darles un aspecto “querubinoide”. Los ojos suelen estar hundidos con las fisuras palpebrales ascendentes, las cejas son

gruesas y la micrognatia inicial suele dar lugar a un prognatismo con la edad. Los pabellones auriculares pueden tener una implantación baja o ser displásicos. La boca tiene una forma peculiar que incluye un labio superior en tienda de campaña y suele mantenerse abierta.

El retraso psicomotor y retraso mental aparece en el 100% de los individuos. Su grado es muy variable. Durante la infancia se observa una mayor afectación en el área motriz y existe un claro retraso en la adquisición del lenguaje expresivo mientras que el área de interacción social suele estar preservada. El coeficiente intelectual puede variar desde el límite hasta el retraso mental profundo.

Uno de los síntomas más característicos es el trastorno del ritmo del sueño. Padecen una inversión confirmada del ciclo circadiano de la melatonina que se traduce en una clara dificultad para conciliar el sueño, múltiples despertares nocturnos, y despertar precoz, dando lugar a un patrón de sueño fragmentado.

6.- GRUPO DE CASOS AISLADOS

Debido a la gran heterogeneidad del grupo que hemos denominado de “casos aislados”, no haremos referencia en este apartado a cada uno en particular.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1- Intentar orientar el diagnóstico de una alteración cromosómica concreta a partir de los estudios EEG y del tipo de crisis epilépticas y cuadro neurológico que presentan los pacientes.

2- Para llevar a cabo el objetivo principal se ha hecho el análisis detallado de algunas características del cuadro neurológico, las crisis epilépticas, los trazados EEG y Vídeo-EEG críticos e intercríticos por separado, y de manera comparativa, en los pacientes diagnosticados de una alteración cromosómica recogidos desde 1976 hasta el 2010, en el archivo del Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital Policlínico Universitario Gianbattista Rossi de Verona.

MATERIAL **Y** **MÉTODOS**

MATERIAL Y MÉTODOS

- Contábamos al inicio del estudio con las historias clínicas de 234 pacientes diagnosticados de 64 tipos distintos de anomalías cromosómicas y recopiladas desde el año 1976 hasta el 2010 en el archivo del Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital Policlínico Universitario Gianbattista Rossi de Verona. Con este material inicial se debía realizar un estudio retrospectivo de serie de casos, analizando en detalle todas las historias clínicas de forma que se pudieran descartar: 1) aquellos casos de los que no se tuviera información suficiente, 2) los casos que no hubieran presentado crisis epilépticas, 3) los casos en los que las crisis epilépticas estuvieran muy probablemente relacionados con problemas en el momento del parto o en relación con una cirugía por ejemplo (casos de hipoxia, infarto o hemorragia cerebral por ejemplo), que no permitiera saber si la epilepsia estaba producida por la alteración cromosómica o por el otro posible factor, y 4) aquellos casos con alteraciones cromosómicas combinadas que no permitieran asociar el cuadro clínico a una alteración cromosómica concreta.

- A continuación en la tabla 1 exponemos la lista de los 234 pacientes con los que empezamos nuestro estudio, ordenados por anomalía cromosómica, y colocados primero los que tenían más pacientes y después los que presentaban pocos pacientes por alteración cromosómica. También se indica el número de pacientes de los que vimos que teníamos información suficiente, al menos de si eran o no epilépticos (182), y de cada alteración cromosómica se indica el porcentaje de pacientes que presentaron crisis epilépticas. Con esta primera tabla de resultados nos podemos hacer una idea de las alteraciones cromosómicas que en nuestra población presentaban un mayor porcentaje de pacientes epilépticos (se expondrá más adelante este análisis en el apartado de resultados). Este porcentaje debe mirarse con precaución en los casos que presentan sólo un paciente o unos pocos pacientes en caso de querer extrapolar los resultados a la población general distinta de la nuestra.

Tabla 1. Tabla inicial con todos los pacientes con los que iniciamos el estudio.

Cromosomopatía	Nº inicial	Información Suficiente	%epilépticos
S. Angelman (del 15q)	35	27	96% (26/27)
S. Down (trisomía 21)	54	33	58% (19/33)
S.Cr. 20 en anillo	7	7	100% (7/7)
S. Inv-dup 15	11	9	89% (8/9)
Delección cromosoma	7	7	100% (7/7)

17(Lisencefalia clásica y S. Smith Magenis)			
Prader Wyllie (del cr15)	9	7	57% (4/7)
Cr. 4 p-	9	5	100% (5/5)
X- Frágil	7	6	50% (3/6)
Del 1p36.3	5	5	80% (4/5)
S. Klinefelter (47, XXY)	4	4	75% (3/4)
XYY	4	3	67% (2/3)
Cr 10	4	4	0% (0/4)
Trisomía 13	4	2	100%? (2/2)
Del 8 p-	4	4	50% (2/4)
S. Turner (45, X0)	3	3	33% (1/3)
Inversión cr 9	3	3	100% (3/3)
S.Cornelia de Lange (5p13)	3	3	67% (2/3)
Del. Cr. 22	3	2	100% (2/2)
Del 18 p-	3	3	33% (1/3)
Del 18 q-	3	2	50% (1/2)
Cr. 21 en anillo	2	2	100% (2/2)
Cr. 3	2	2	100% (2/2)
XXXXY	2	2	50% (1/2)
Del. Cr. 11	2	1	100% (1/1)
Del terminal 6q	2	2	50% (1/2)
Cr. 14 en anillo	2	2	100% (2/2)
Tetrasomía 18	1	1	100% (1/1)
Trisomía 18	2	1	100% (1/1)
8p+	1	1	100% (1/1)
S. Noonan like	1	1	100% (1/1)
Trasl. 14-21	1	1	0% (0/1)
S. Pallister Killian (mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12)(cp12)	1	1	100% (1/1)
S. Williams (17q)	1	1	0% (0/1)
Pierre Robin (22q)	1	1	100% (1/1)
T (11;22)	2	0	
T (15-16)	1	0	
S.Ellis-Van Creveld	1	1	100% (1/1)
Trisomía 3p	1	1	100% (1/1)
Trisomía 15	1	1	0% (0/1)
Del 14 q	1	0	
Del 9 p	1	1	100% (1/1)
5 p-	1	1	100% (1/1)
Del 2	1	1	100% (1/1)
47, XX + mar	1	0	
46, X, psu idic (X)(pter→q21→qter)	1	1	100% (1/1)
Xq S. Mardini	1	0	
46, X, del (X) (q 27'1 o q 27'2)	1	1	100% (1/1)
45 X/46 XY	1	1	100% (1/1)
46 XY/47 XY+M	1	1	0% (0/1)
ATR X	1	1	100% (1/1)

48, XYY	1	0	
46 XY t (X;7)(p11.2;q34)	1	1	100% (1/1)
Traslocación balanceada 46,X,t(16;y)(p10;q10)	1	1	100% (1/1)
Duplicación Xq21,33-q25	1	1	100% (1/1)
46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del (3)(q26.33)	1	1	100% (1/1)
46,XX, - 21,+des(21),t(20;21)(q13,1;p11.2)	1	1	100% (1/1)
Inv. Pericentr. 20	1	1	100% (1/1)
Mutaz 35 del G en homocigosis	1	1	0% (0/1)
46XY 5q1	1	1	100% (1/1)
46 XX +centrómero en el 20% del las metafases	1	1	100% (1/1)
47;XY; +der (22)T(11:22)(q23.3;q11.2)	1	1	100% (1/1)
S.Coffin Siris	1	1	100% (1/1)
Síndrome oro-facio-digital	1	1	0% (0/1)
46XX;t(8;9)(8q22;9q33)	1	1	100% (1/1)
Totales	234	182	(137/182)

- Partiendo de una población inicial de 234 pacientes, nuestro material de trabajo fue quedando del siguiente modo:

- N inicial = 234 pacientes
- Pacientes de los que no se conservaban suficientes datos = 33
- Pacientes de los que sabíamos al menos si habían sido epilépticos o no para calcular la prevalencia de epilepsia en nuestra población inicial = 182
- Pacientes que no incluimos en el análisis más amplio de las historias clínicas al final por no ser epilépticos o presentar traslocaciones u otras alteraciones cromosómicas complejas que no permiten saber qué alteración cromosómica es la causante del fenotipo, o crisis secundarias a otras etiologías diferentes de la alteración cromosómica (hipoxia perinatal, infartos o hemorragias cerebrales....) = 100
- N definitiva = 101 pacientes (234-33-100= 101)

- Una vez seleccionados los 101 pacientes que presentaron crisis epilépticas y que cumplían todos los criterios de selección, se introdujeron en una base de datos Access los datos de las historias clínicas más relevantes referentes a las siguientes características: tipo de alteración cromosómica, edad de inicio de las crisis, características de las crisis epilépticas, EEGs críticos, EEGs intercríticos, cuadro

neurológico, malformaciones y dismorfismos, estudios radiológicos, tratamientos antiepilépticos, antecedentes familiares, otras pruebas diagnósticas, datos del embarazo y del parto y alteraciones psiquiátricas.

- Posteriormente se introdujeron en tablas de Excel los datos relativos a las crisis epilépticas, los trazados EEG intercríticos, la edad de inicio de las crisis, y las características más relevantes del cuadro neurológico asociado, para facilitar de este modo el análisis cuantitativo, y la creación de gráficas.

- Dado que vimos que de muchas alteraciones cromosómicas contábamos con un solo paciente, decidimos establecer grupos de estudio para el análisis de los patrones EEG y electro-clínicos. Se analizaron por separado aquellas alteraciones cromosómicas de las que se tenían 7 pacientes o más: S. Angelman (N definitiva = 23), S. Down (N definitiva = 12), S.r20 (N definitiva = 7), S.Inv-dup (15), y lisencefalia/Síndrome Smith-Magenis (N definitiva = 7). Además se hizo un grupo con el resto de pacientes diagnosticados de 32 tipos distintos de alteraciones cromosómicas, que le dimos el nombre de “casos aislados” (N definitiva = 45).

- Aunque el análisis ha sido retrospectivo, y en principio no se han realizado nuevos estudios EEG, resulta básico comentar que todos los registros EEG fueron realizados con electrodos de superficie de diversos tipos, pero siempre siguiendo el sistema 10-20, con diversos montajes (Harner et al., 1985). Los registros más antiguos no cuentan con vídeo digitalizado, algunos tienen el registro en papel y las crisis grabadas con un sistema de vídeo independiente. Los más recientes cuentan con registros realizados mediante un sistema digital de EEG y Vídeo sincronizados.

- Para el S.Angelman y el S. Inv-dup (15), contamos además de nuestro estudio, con los datos que se obtuvieron en dos Tesis realizadas previamente en el mismo Servicio de Neuropsiquiatría Infantil de Verona años antes, sobre todo en lo referente a las características de las crisis epilépticas. En la presente tesis nos centramos especialmente en el cuadro electro-clínico, en el análisis detallado de los trazados EEG, y en la comparación de las características recogidas de unas alteraciones cromosómicas con otras.

- Se incluye también como material en esta tesis el caso de una paciente que se diagnosticó ya en edad adulta de S.r20 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

- En la presente Tesis primero se expondrán los datos que se han obtenido del análisis general en el conjunto de los 101 pacientes que se incluyeron en el estudio final,

centrándonos principalmente en los datos de edad de inicio de las crisis epilépticas, tipos de crisis epilépticas y trazados EEG intercríticos. También se expondrán de manera más esquemática otras características del cuadro electro-clínico de cada uno de los 6 grupos de alteraciones cromosómicas en los que dividimos a nuestra población. Al final los resultados obtenidos de cada uno de los 6 grupos serán comparados entre sí y con el conjunto de nuestra población para ver diferencias o similitudes entre ellos, centrándonos sobre todo en la edad de inicio de las crisis, tipos de crisis y trazados EEG intercríticos, aunque también se expondrán las comparaciones de las principales características del cuadro neurológico. Las gráficas y figuras presentan un formato igual o muy similar para poder comparar mejor unas con otras, por lo que se explicarán al inicio y todas las demás siguen un mismo esquema.

- En el apartado de “Anexos” se muestran diversas tablas y listas de datos de mayor extensión, que exponen ciertos detalles, para permitir su consulta sin perderse en muchos detalles a lo largo de la exposición del estudio.

RESULTADOS

1.- POBLACIÓN TOTAL

Casuística

En la tabla 1 se exponían los 234 casos de los que partimos al principio, pero tras seleccionar los pacientes de los que teníamos toda la información suficiente y que cumplían los criterios de selección nos quedamos con 101 pacientes, que se pueden esquematizar en la siguiente tabla 2:

Tabla 2. Número total de pacientes con alteraciones cromosómicas y epilepsia que se incluyen en el análisis detallado final. Entre paréntesis se indica si eran de sexo femenino o masculino y el número de pacientes de cada sexo (F/M)

Síndrome	N definitivo	Sexo (F/M)
Angelman	23	(14/9)
Down	12	(3/9)
Cr. 20 en anillo	7	(7/0)
Inv-dup cr. 15	7	(3/4)
Lisencefalia/S. Smith Magenis	7	(7/0)
Otros (“Casos aislados”)	45	(22/23)
Total	101	56/45

En esta tabla 2 se dividen los pacientes en los 6 grupos referidos previamente. También se indica el sexo de los pacientes en cada alteración cromosómica, y se ve que, de los 101 pacientes incluidos en el estudio final, 56 fueron del sexo femenino (55%) y 45 del sexo masculino (45%)

Tipos de alteraciones cromosómicas

En la Tabla 3 del Anexo se indican de manera esquemática cada uno de los casos incluidos en el estudio final con el detalle de sus alteraciones cromosómicas y varios datos del cuadro neurológico que se irán analizando posteriormente. La Tabla 3- Continuación del Anexo es igual que la 3, pero para el grupo que hemos llamado de “casos aislados”, que reúne los 45 pacientes que presentan cromosomopatías heterogéneas.

El conjunto de nuestra población representa una muestra de pacientes diagnosticados de 37 tipos distintos de alteraciones cromosómicas. Cinco tipos de alteración cromosómica que presentan más pacientes, ya explicado previamente (S. Angelman, S. Down, S. r20,

S. Inv-dup (15) y lisencefalia/S. Smith Magenis), y 32 alteraciones cromosómicas diversas que presentan menos de 7 pacientes cada una, en muchas de ellas sólo 1 caso, como se puede ver en la Tabla 3-Continuación.

Tipos de crisis epilépticas

– El primer dato que podemos obtener, del que ya se hacía mención en el apartado de material y métodos, es el análisis en el conjunto de toda nuestra muestra inicial de pacientes diagnosticados de una alteración cromosómica, cuántos pacientes habían presentado crisis epilépticas. En la Tabla 1 se puede ver que teníamos el dato de si habían presentado epilepsia o no la habían presentado en 182 pacientes, independientemente de que se incluyeran o no en el estudio final. En el total de esos 182 pacientes, 137 casos fueron diagnosticados de epilepsia, siendo el porcentaje general de pacientes epilépticos en nuestra muestra inicial de un 75% (137/182). Este alto porcentaje en principio podría estar influenciado porque el Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del hospital Gianbattista Rossi de Verona es un hospital de referencia al que muchas veces se envía a niños con alteraciones neurológicas o cuadros epilépticos más complejos, que no se han podido resolver en hospitales más pequeños. En la Tabla 1 se puede ver también el porcentaje de pacientes epilépticos según cada alteración cromosómica en la muestra inicial de pacientes.

– Dentro de esos 182 pacientes, en las alteraciones cromosómicas en las que tenemos al menos 7 pacientes, vemos en la Tabla 1 que hay algunas con un 100% de pacientes epilépticos, que son: lisencefalia/S. Smith Magenis y S.r20; otras con más del 75 % de casos con epilepsia: S. Angelman e Inv-dup (15), y el S. Down presentó un 58% de pacientes epilépticos. En el grupo de pacientes con menos de 7 casos podemos destacar la Delección 4p- con el 100% de pacientes epilépticos, la Delección 1p36.3 y S. Klinefelter con más del 75% de pacientes epilépticos; y el Síndrome de Prader Wyllie y Síndrome del X frágil con entre el 50 y el 75% de pacientes epilépticos. El resto de datos sobre el porcentaje de pacientes epilépticos en cada grupo se puede ver en la tabla 1, pero, como se comentó también en el apartado de material y métodos, en los casos en los que sólo tenemos 1 paciente, el porcentaje de epilepsia en esa alteración cromosómica puede ser 0 ó 100%, por lo que en principio no sería muy valorable si quisiéramos extrapolarlo a otros casos de la misma alteración cromosómica en poblaciones distintas a la nuestra, y habría que compararlo con otros casos publicados

para ver si la epilepsia suele ser un hallazgo habitual en ese tipo de alteración cromosómica o no.

- En cuanto a la edad de inicio de las crisis, tenemos este dato en 100 de los 101 pacientes que se incluyeron en el estudio definitivo. Se vio una edad media de inicio de las crisis de unos 27 meses (rango desde el primer día de vida hasta los 13 años y 10 meses de vida)

- En la gráfica 1 se observan las edades de inicio de las crisis epilépticas en el conjunto de nuestra población. En el eje horizontal se expresan los meses o la franja de edad de inicio de las crisis, y en el eje vertical se expresa el número de pacientes que tuvieron la edad de inicio en cada franja de edad. Se puede observar cómo hay un mayor número de casos que comenzaron a presentar crisis en el primer año de vida, en concreto 58 de los 100 casos. En el segundo año de vida comenzaron a presentar crisis 17 pacientes, de manera que en los dos primeros años de vida comenzaron a presentar crisis epilépticas un 75% de los casos. Más adelante se analizará de manera comparativa la edad de inicio de las crisis en cada uno de los 6 grupos en los que dividimos nuestra población, comparándola entre grupos y con el total de nuestra población.

- En la gráfica 2, se pueden observar los tipos de crisis epilépticas que se registraron en nuestra población general, expresando en el eje vertical cada tipo de crisis epiléptica, y en el eje horizontal el porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica. Se puede observar que el tipo de crisis más prevalente fueron las crisis parciales (47%), seguido de las ausencias atípicas (38%), las crisis con la fiebre (30%), los espasmos epilépticos (29%) y las crisis tónicas (27%), registrándose también otros tipos de crisis epilépticas con menor porcentaje de aparición que se pueden consultar en la gráfica 2.

Características de los trazados EEG

- Se ha analizado en cuántos pacientes tenemos documentadas con EEG o Vídeo-EEG las crisis epilépticas, ya sean estudios realizados en el hospital Gianbattista Rossi de Verona o en otros centros. Con este dato podemos tener una orientación de la utilidad que puede tener el estudio EEG y Vídeo-EEG para el diagnóstico del tipo de crisis en estos pacientes. En los 101 pacientes, se registraron las crisis epilépticas mediante EEG o vídeo-EEG en 61 pacientes (en 3 casos no tengo informes de EEG). Analizando según los seis grupos en los que hemos dividido nuestra población, vemos que contamos con

crisis registradas en 15 de los 21 pacientes (71%) de S. Angelman (no tenemos los informes del EEG en 2 de los pacientes); 9/12 en el S. Down (75%); 7/7 en el S.r20 (100%); 6/7 en el S. Inv-dup (15) (86%); 5/6 en la lisencefalia/S. Smith-Magenis (83%, no tenemos los informes de EEG en un caso); 19/45 del grupo de “casos aislados” (42%). En la tabla 3 y 3-Continuación del anexo página X se indican los casos en los que tenemos crisis registradas.

- En la gráfica 3, podemos ver el porcentaje de pacientes que presentaron los diversos tipos de alteraciones EEG intercríticas, teniendo en cuenta que tenemos este dato de 95 de los 101 pacientes de nuestra muestra. Las alteraciones más prevalentes fueron de tipo Punta-onda (PO) generalizada de morfología degradada e irregular (59%), seguido por las anomalías de tipo focales/multifocales que orientaban a una etiología orgánica (52%), las anomalías focales/multifocales con una morfología que orientaba a una etiología de tipo funcional (29%), y la actividad rápida inhabitual entremezclada con la actividad de fondo (27%). El resto de anomalías intercríticas menos prevalentes se pueden consultar en la gráfica 3.

Otros datos generales del cuadro neurológico

- Como la presente Tesis está orientada específicamente al análisis detallado de los trazados EEG y el tipo de crisis epilépticas, no se han analizado con tanto detalle otros datos del cuadro neurológico, aunque la mayoría de los datos del cuadro clínico neurológico presentes en las historias clínicas de los pacientes están recogidos en la base de datos Access para un eventual análisis más detallado en un futuro. Hemos analizado esquemáticamente algunos aspectos, que están recogidos en la Tabla 3 y 3-Continuación del Anexo , y podemos encontrar más detalles de algunos aspectos en las tablas 4,5,6,7,8 y 9 que se van a ir exponiendo a continuación a lo largo de la Tesis. También se pueden ver estos datos de la población general de manera comparativa con los diversos grupos de estudio en la gráfica 40. Exponemos aquí un breve análisis de algunos de los datos en la población general:

- En cuanto a las alteraciones radiológicas, tenemos este dato en 93 de los 101 pacientes. Se observaron alteraciones radiológicas estructurales en 22 pacientes (23%).
- Se ha analizado el dato de la presencia o ausencia de dismorfismos, sin especificar el tipo de dismorfismos ya que no era uno de los objetivos de nuestra

investigación, aunque en la mayoría de casos tenemos este dato en la base de datos Access por si interesara un análisis más detallado en un futuro. Teniendo en cuenta sólo la presencia o ausencia, contamos con este dato en 95 de los 101 pacientes. En los pacientes diagnosticados de S. Down, que es muy probable que presentaran dismorfismos todos los pacientes, no encontramos este dato descrito en la historia clínica y no se recogió en la base de datos en 6 casos, por lo que no lo podemos contar. De los pacientes en los que contamos con este dato vemos que presentaron dismorfismos 57 de los 95 pacientes (60%). También se hizo un análisis de los casos en los que los dismorfismos se detectaban precozmente, desde el nacimiento o dentro del primer año y medio de vida aproximadamente, y en ese caso se detectaron los dismorfismos precozmente en 40 de los 95 pacientes (42%).

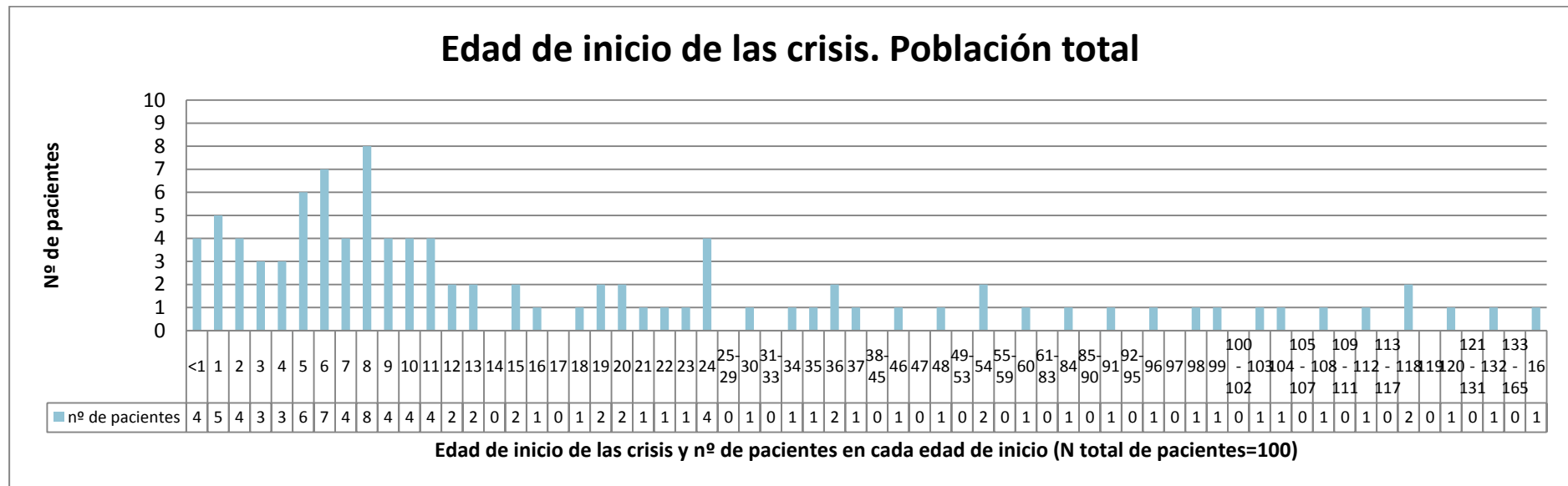
- En cuanto al déficit cognitivo, no tenemos este dato en 3 pacientes, y en otros 2 pacientes no se podía valorar porque eran muy pequeños en el momento de la valoración, por lo que tenemos el dato en 96 pacientes de los 101. Se observó un déficit cognitivo medio-grave en 76 de los 96 pacientes (79%), y un déficit cognitivo leve en 20 de los 96 pacientes (21%).

- Las alteraciones del lenguaje las hemos dividido en lenguaje ausente y déficit del lenguaje. Se encontró lenguaje ausente en 31 de los 101 pacientes, y déficits del lenguaje sin especificar si eran más o menos severas o si era más de tipo expresivo, receptivo o global en 30 de los 101 pacientes.

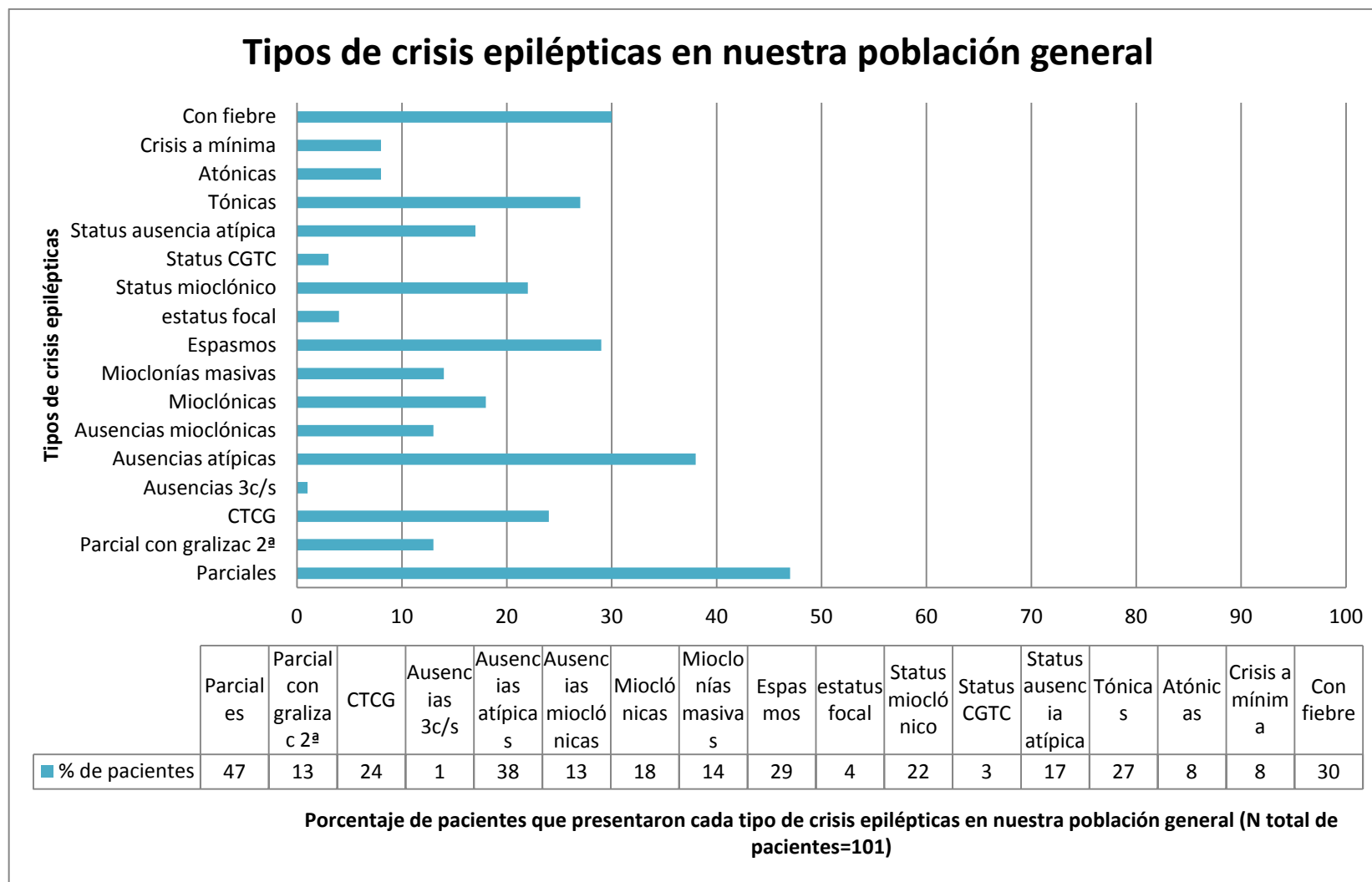
- Las alteraciones motoras las dividimos en diversos tipos, siendo la hipotonía la alteración más encontrada en 41 de los 101 pacientes, seguida de la ataxia en 27 pacientes, la tetraparesia hipotónico-distónica en 11 pacientes, la hipertonía en 5 pacientes y la distonía sólo en 2 de los 101 pacientes.

- Se analizó en cuántos pacientes se registró una encefalopatía epiléptica en algún momento de su seguimiento, ya fuera transitoria o permanente, y se vio que esta situación se describió en 55 de los 101 pacientes.

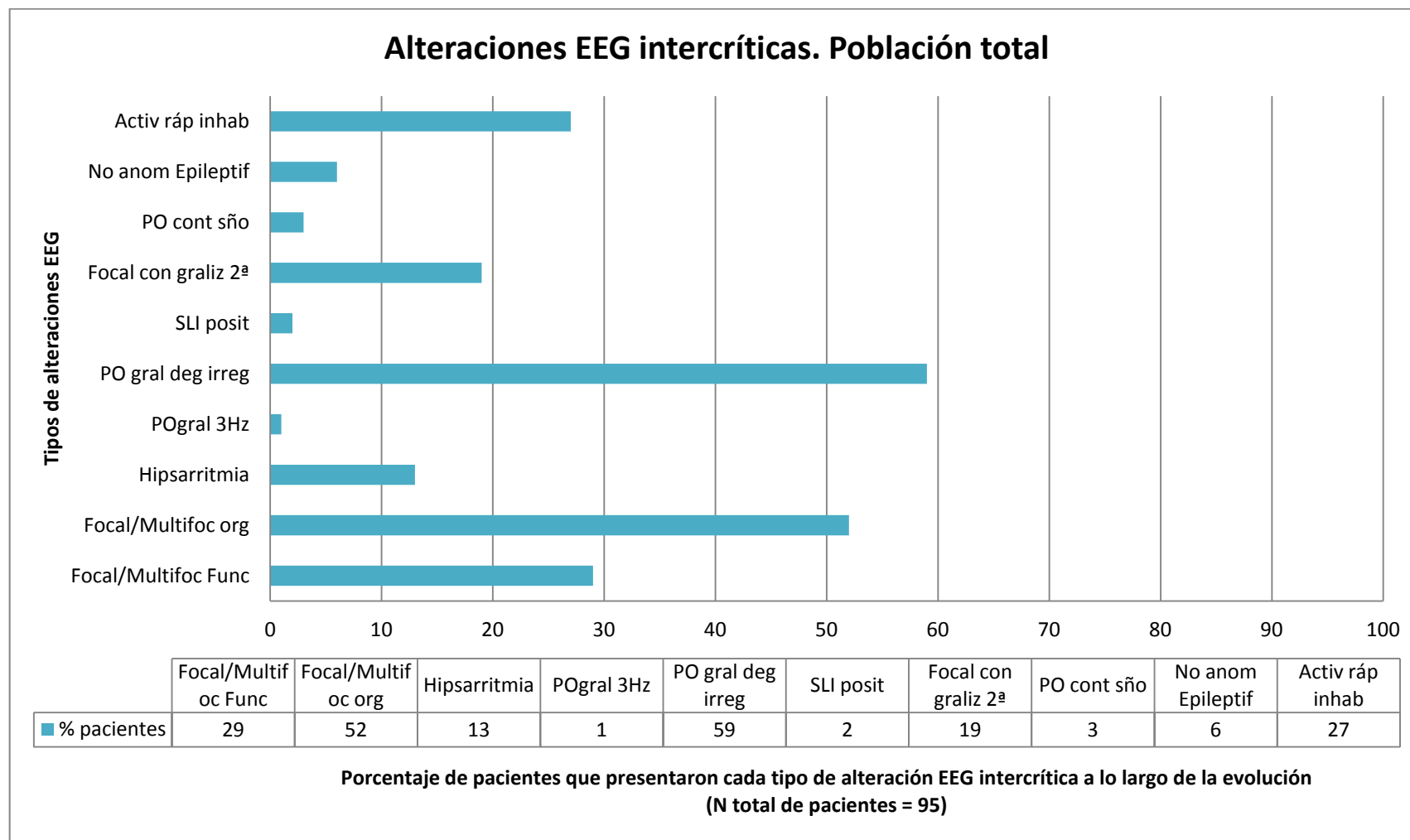
GRÁFICAS



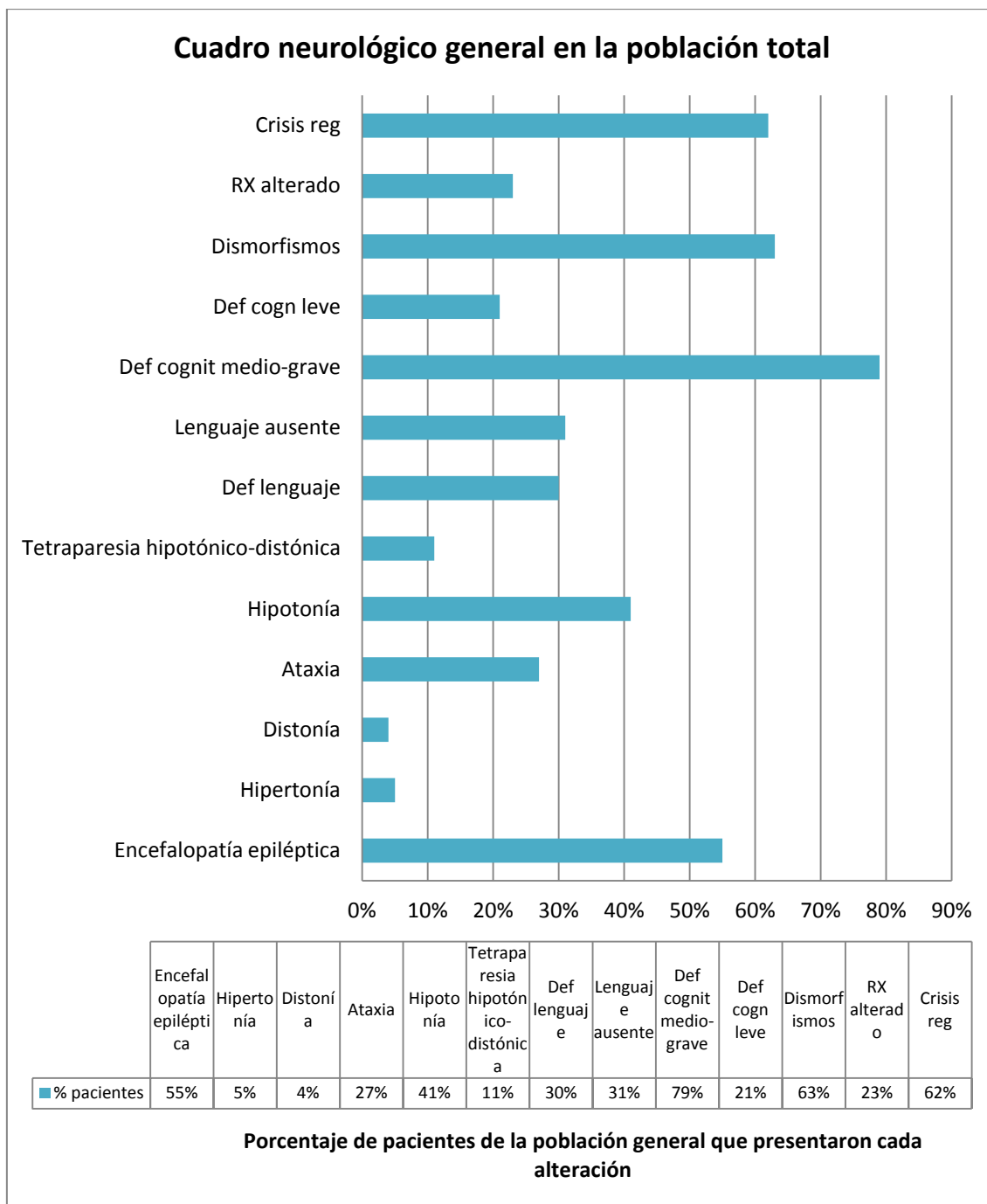
Gráfica 1.- Número de pacientes en cada edad de inicio de las crisis en nuestra población general. (eje horizontal: mes de inicio de las crisis, y debajo se especifica de manera numérica el número de pacientes que iniciaron las crisis en ese mes; eje vertical: número de pacientes que tuvieron el inicio de las crisis en cada mes. El último mes de inicio de las crisis es 166, que en la gráfica sale como “16”)



Grafica 2.- Tipos de crisis epilépticas descritas en el total de los pacientes de nuestra población. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas descritas en nuestra población)



Grafica 3.- Tipos de alteraciones EEG intercríticas descritas en el total de los pacientes de nuestra población. (eje horizontal: porcentaje de pacientes en los que se registró cada tipo de alteración EEG intercrítica; eje vertical: tipos de alteraciones EEG intercríticas descritas en el total de nuestra población)



Grafica 4.- Descripción de varios aspectos alterados del cuadro neurológico en nuestra población general. (eje horizontal: porcentaje de pacientes en los que se registró cada tipo de alteración; eje vertical: aspectos que se valoraron del cuadro neurológico)

2.- SÍNDROME DE ANGELMAN

Casuística

Como se puede ver en la tabla 2, nuestra muestra de pacientes diagnosticados de S. Angelman está constituida por 23 pacientes, de los cuales 14 son del sexo femenino (61%) y 9 del sexo masculino (39%).

Tipo de alteración cromosómica

En la tabla 3 del anexo, se indica que la alteración cromosómica está constituida por una delección del brazo largo del cromosoma 15 (del[15q11-13]) en 21 sujetos (91%), de los cuales 13 son del sexo femenino (57%) y 8 del masculino (43%), y por una mutación del gen UBE3A en 2 pacientes (9%), de los cuales 1 es del sexo femenino y 1 del sexo masculino. En 7 sujetos está presente la positividad del test de metilación (30%), de los cuales 3 son del sexo femenino (13%) y 4 del masculino (17%)

Crisis epilépticas

Como se puede ver en la gráfica 5, en todos, excepto en un caso, la edad de inicio de las crisis estuvo comprendida entre 1 mes y los 46 meses de edad (media de 15m), sin tener en cuenta el único caso que tuvo un inicio de las crisis más tarde, el sujeto GS, (no consignado en la gráfica 5), en el que las crisis comenzaron a los 10 años de vida. Si contamos a este caso de inicio más tardío, la edad media de inicio de las crisis sería de unos 20 meses.

Como se indica en la tabla 4 y en la gráfica 6, en 4 casos (17%) (CS, DRA, FT, CHE) las crisis de inicio estuvieron constituidas por manifestaciones convulsivas, que al inicio eran relativamente esporádicas, desencadenadas en muchos casos por la fiebre, y que aparecieron entre el 3º y el 23º meses de vida. En 2 casos (FT, CHE) las crisis se mantuvieron esporádicas en el curso de la evolución, mientras en los otros dos casos (CS, DRA) se fue observando sucesivamente la aparición de un estado de mal epiléptico de tipo mioclónico. En 6 casos (26%) (MCS, PV, PS, GS, ZJ, EP) las manifestaciones iniciales estuvieron constituidas por ausencias breves acompañadas de mioclonías y/o

fenómenos atónicos. En 13 sujetos (57%) (ZD, GE, GGD, TF, PLG, AS, DC, DE, FJ, DCN, CF, BR, CE) el inicio de la epilepsia coincidió con el reconocimiento de un estado de mal epiléptico de tipo mioclónico, si no justo al inicio, a los pocos meses. En la gráfica 6, se puede ver de forma esquemática las crisis de inicio en estos pacientes.

En la gráfica 7, se puede ver de modo resumido los tipos de crisis epilépticas que se registraron en los diversos pacientes a lo largo de su evolución. Se puede ver que el estado de mal epiléptico de tipo mioclónico en el curso de la evolución se observó en el 78% de los pacientes (18/23). Las ausencias atípicas se registraron en un 74% de casos (17/23), las crisis con la fiebre en un 61% de casos (14/23), las crisis convulsivas y las ausencias mioclónicas en un 30% de casos (7/23), crisis parciales en un 17% de casos (4/23), el estado de mal epiléptico de ausencias atípicas y las crisis atónicas en un 9% de casos (2/23), y las mioclonías masivas, las crisis mioclónicas y las crisis tónicas en un 4% de pacientes (1/23). No se registraron durante el seguimiento de los pacientes crisis parciales con generalización secundaria, ausencias con punta-onda a 3 c/s, espasmos epilépticos, estado de mal epiléptico focal o de crisis tónico-clónicas generalizadas, ni crisis “a mínima”. Habría que aclarar que las crisis parciales que presentaron estos pacientes fueron crisis unilaterales motoras que aparecían con la fiebre, así como las CTCG también aparecían con la fiebre, por lo que las clasificamos dentro de las crisis con la fiebre.

La edad media de reconocimiento del estado de mal epiléptico de tipo mioclónico es de 1 año y 10 meses (rango de entre 1 mes a 5 años y 9 meses). Hay que tener en cuenta además, que a causa del severo retraso mental, los continuos movimientos anormales, la alteración de la atención (ausencias) y las mioclonías, pueden permanecer sin diagnosticar por varios meses. Teniendo en cuenta este aspecto, es probable que la edad de inicio del estado de mal epiléptico de tipo mioclónico en muchos casos sea más precoz, muy frecuentemente en el primer año de vida. Este punto es especialmente importante en los casos en los cuales el SMM no se precede de algún otro tipo de crisis y representa la manifestación de inicio. Considerando por otra parte el conjunto de sujetos que han presentado un SMM vemos cómo invariablemente el SMM aparece dentro del 4º año de vida.

El SMM en estos pacientes se caracteriza, por ausencias subcontinuas pluricotidianas o ausencias subcontinuas acompañadas de mioclonías periorbitales y periorales, y clonías rítmicas y arrítmicas de los músculos distales (figs. 1 y 2). En esta situación, generalmente el cuadro persiste similar también durante el adormecimiento y el sueño lento (figs. 3 y 4). Más frecuentemente las mioclonías son subcontinuas pero asíncronas en los diversos territorios musculares. En este caso su relación con la actividad EEG paroxística es más difícil de apreciar, y en esta situación la naturaleza paroxística del patrón EEG es también muchas veces difícil de reconocer (figs. 5 y 6). Incluso en esta condición el cuadro EEG tiende a permanecer invariable con el adormecimiento, mientras las mioclonías tienden a disminuir en frecuencia (fig. 7). En algunos casos las mioclonías se siguen de un breve período de silencio muscular, que realiza un fenómeno mioclónico mixto positivo y negativo que contribuye a la exaltación del desequilibrio (ataxia), con compromiso del mantenimiento de la postura antigravitatoria, típico de este tipo de estado de mal. Todas estas manifestaciones mioclónicas, positivas o negativas, pueden estar enmascaradas por movimientos continuos anormales, lo cual hace que sean de difícil reconocimiento clínico (fig.8)

Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG

Analizando los trazados EEG intercríticos registrados en nuestros pacientes, la actividad de fondo en vigilia se muestra caracterizada por una actividad lenta y poco reactiva. Se registra una actividad delta-theta a 3-6 c/s subcontinua, relativamente monomorfa, que varía en amplitud, y se localiza de manera asíncrona en las regiones fronto-centrales de los dos hemisferios. Se registran también secuencias breves de ondas delta rítmicas con puntas asociadas, con predominio sobre las regiones parieto-occipitales, muchas veces estimuladas por el cierre de los ojos o por la somnolencia (figs. 9 y 10)

Las manifestaciones críticas se caracterizan desde el punto de vista EEG por paroxismos breves de Punta-onda lenta difusa, clínicamente asociados a mioclonías rítmicas bilaterales. En algunos momentos las mioclonías son rítmicas y síncronas sobre los dos hemisomas, estrechamente correlacionadas con los paroxismos difusos, configurando un patrón crítico similar al de una ausencia mioclónica; en este caso, la actividad EEG crítica se asocia a una “ausencia” clínicamente reconocible (fig. 11).

Más frecuentemente las mioclonías son arrítmicas y se hacen más reconocibles y rítmicas si cesa la actividad motora, como por ejemplo durante una ausencia o durante el adormecimiento, cuando todos los demás movimientos anormales desaparecen (figs. 12 y 13)

El patrón electro-clínico del estado de mal mioclónico (SMM) se caracteriza en muchas ocasiones por una fluctuación de los paroxismos, de hecho se pueden observar paroxismos recurrentes de punta-onda u ondas lentas más o menos difusas, sincronas o asíncronas sobre los dos hemisferios. Entre estos paroxismos se insertan periodos de duración variable sin anomalías paroxísticas claras, pero con actividad theta de amplitud variable, que afecta de manera subcontinua a ambas regiones centrales. La demostración de que no se trata de eventos críticos separados y recurrentes con elevada frecuencia, sino de un verdadero estado de mal epiléptico, se debe a la observación de que, así como la actividad theta, también las mioclonías positivas y negativas son subcontinuas. En algunos casos por períodos de duración variable, el estado de mal epiléptico es más fácilmente reconocible porque se caracteriza por una secuencia continua de punta-onda de gran amplitud, difusa pero asíncrona sobre los dos hemisferios, correlacionada con mioclonías rítmicas continuas o fenómenos motores negativos (fig. 14). Durante el adormecimiento y el sueño de ondas lentas la actividad de punta-onda se hace subcontinua, de manera que no se reconocen las figuras fisiológicas de sueño (fig. 15). Durante el estadio N2 y N3 de los ciclos de sueño sucesivos, la activación de los paroxismos es menor, y los husos de sueño se ven claramente representados (fig. 16). Durante el sueño de ondas lentas las mioclonías reaparecen brevemente en el momento del arousal, y eventualmente durante el sueño REM, cuando los paroxismos difusos desaparecen y se observa una actividad theta rítmica continua en el vértice y las regiones rolándicas principalmente (fig. 17). La misma actividad theta que está estrechamente relacionada con las mioclonías se observa transitoriamente durante el despertar (figs. 18 y 19)

En todos los casos, incluso si no se produce el cuadro típico del estado de mal mioclónico desde el primer año de vida, el cuadro EEG es bastante característico.

La actividad de fondo en vigilia era anómala y de difícil reconocimiento en todos los casos, por la presencia, desde el primer mes de vida, de ondas lentas subcontinuas y polimorfas de elevada amplitud, que difundían frecuentemente a ambos hemisferios, escasamente reactivos a la apertura de los ojos.

Además de esta actividad lenta, aparece una actividad paroxística peculiar, que se hace más evidente durante el 2º y 3º años de vida. Esta actividad incluye brotes más o menos largos de ondas lentas a 1,5-3 Hz, de amplitud variable, frecuentemente con una punta superpuesta de pequeña amplitud (fig. 20)

En la gráfica 8 se puede observar de manera esquemática el tipo de alteraciones EEG intercríticas que se pudieron registrar en el conjunto de pacientes diagnosticados de S. Angelman a lo largo de su seguimiento. No tenemos los datos de dos de los pacientes (CHE y PLG), por lo que los porcentajes están calculados en base a los 21 pacientes de los que sí tenemos este dato. Podemos observar que la alteración que resultó más habitual fueron los paroxismos de punta-onda generalizada de morfología degradada e irregular, que se observó en un 86% de pacientes (18/21), seguido de anomalías focales/multifocales que orientaban a una etiología orgánica en un 71% (15/21), y alteraciones focales con tendencia a la generalización secundaria en un 38% (8/21). En uno de los 21 pacientes no se registraron anomalías epileptiformes en los estudios EEG intercríticos.

FIGURAS S. ANGELMAN

AWAKE

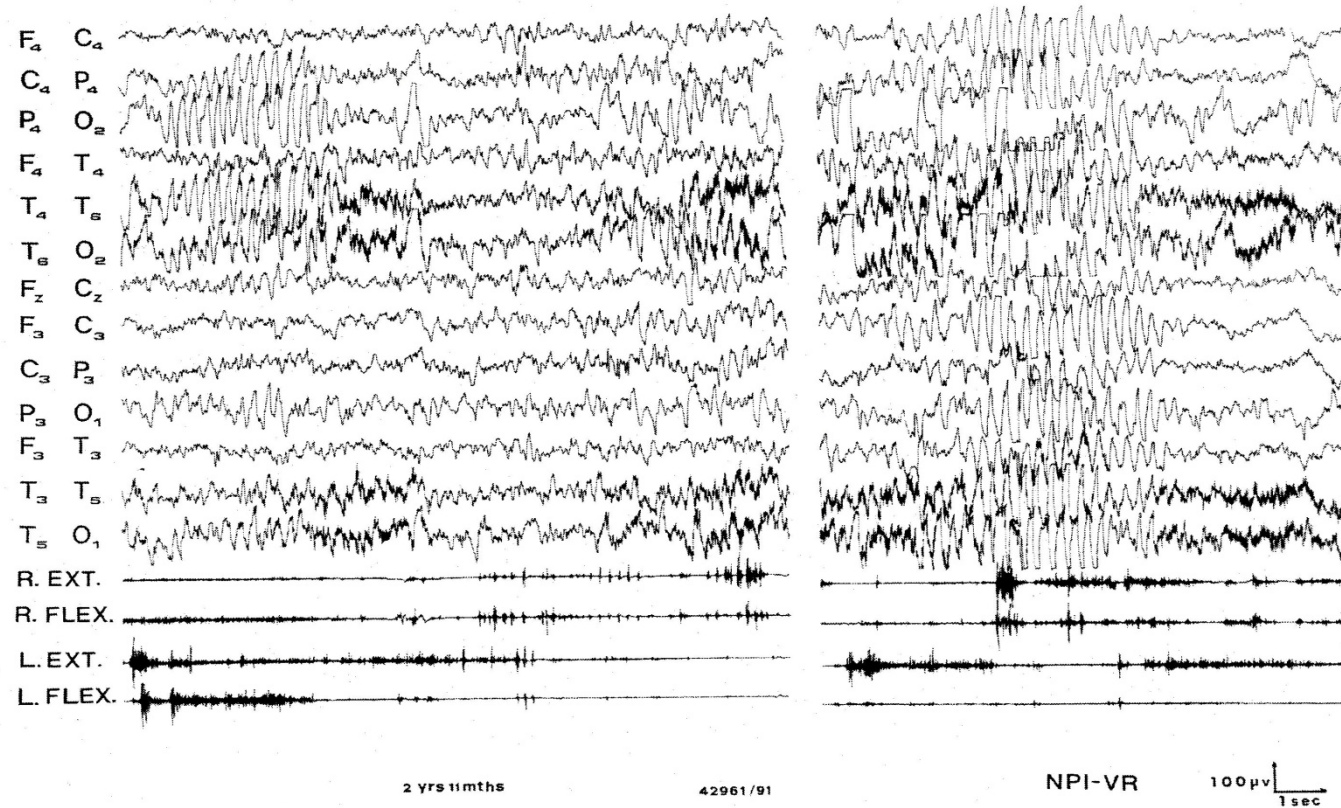


Fig. 1 Caso de TF: A la izquierda: actividad paroxística de tipo de ondas theta angulares, fluctuantes en amplitud, subcontinuas en las regiones centrales, asociada a mioclonías subcontinuas síncronas en los músculos agonistas y antagonistas y asíncronas en los dos hemisferios. A la derecha: paroxismos más difusos en brotes, que constituyen una “ausencia atípica”, con clonías rítmicas de pequeña amplitud en las extremidades.

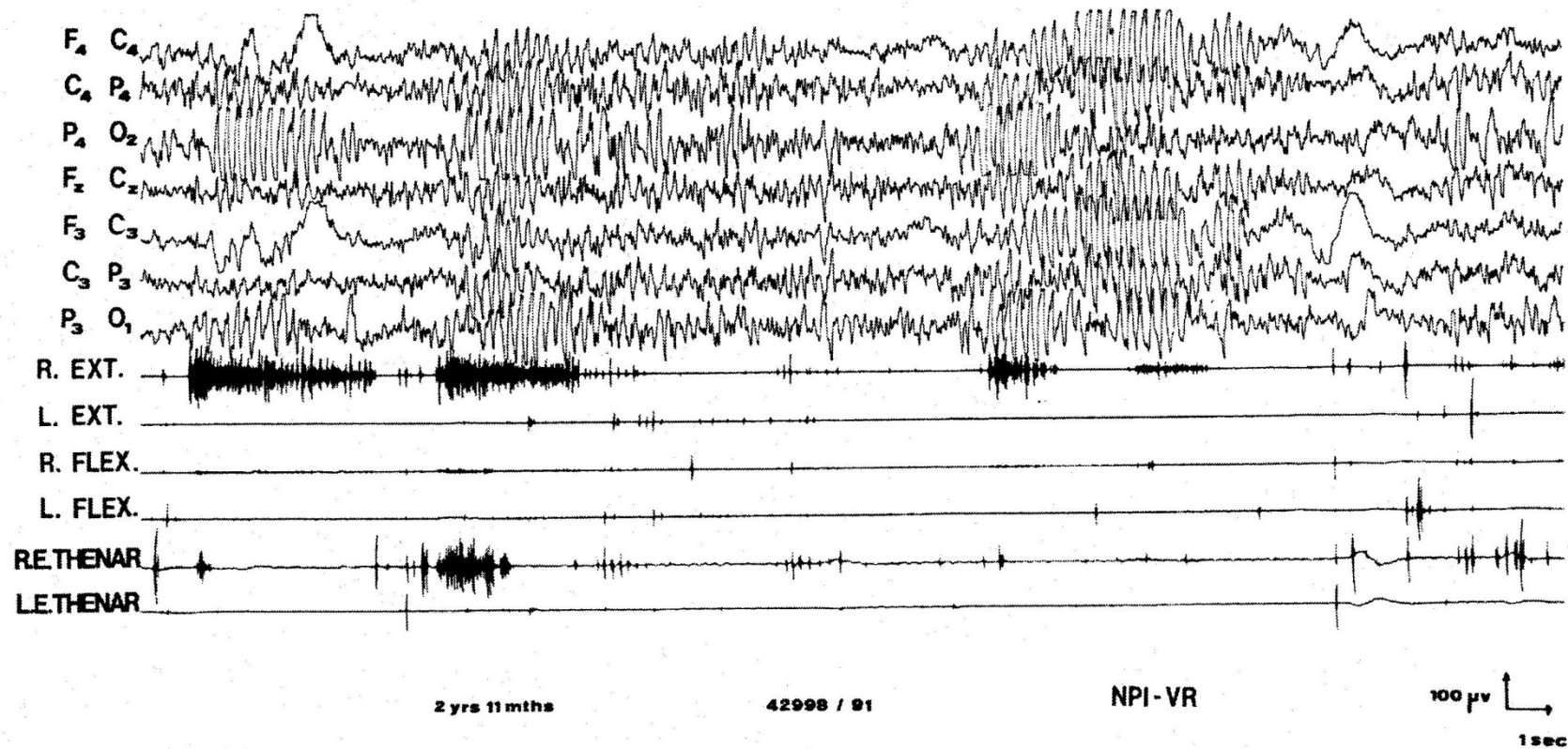


Fig 2. Caso de TF: secuencia subcontinua de “ausencias atípicas”, intercaladas de actividad theta angular sobre las áreas centrales de manera continua, con clonías subcontinuas.

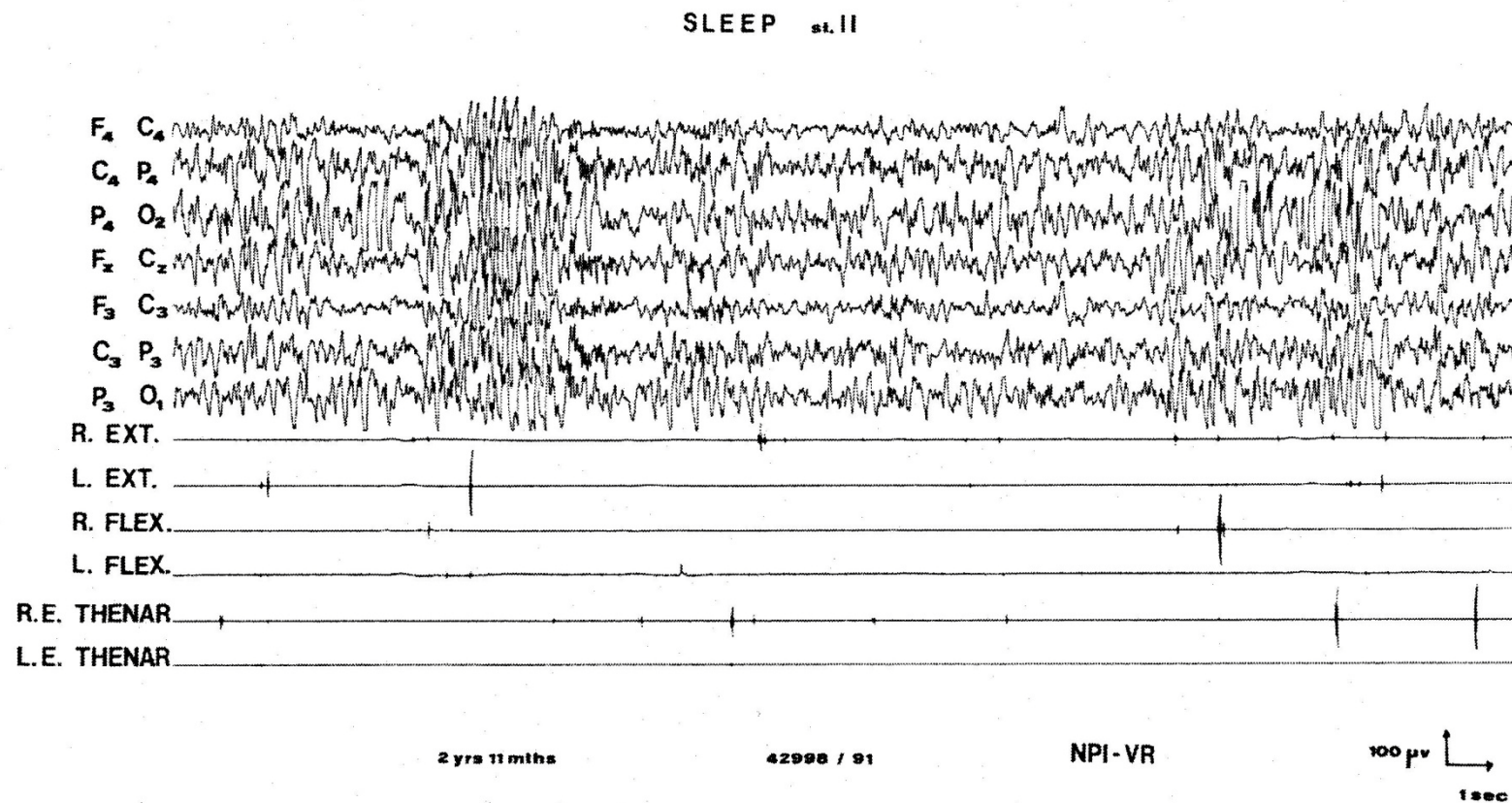


Fig. 3 Caso de TF: durante el sueño lento se observa una reducción de la actividad paroxística sobre las áreas motoras, asociado a una reducción de las mioclonías y la persistencia de la actividad paroxística difusa en brotes.

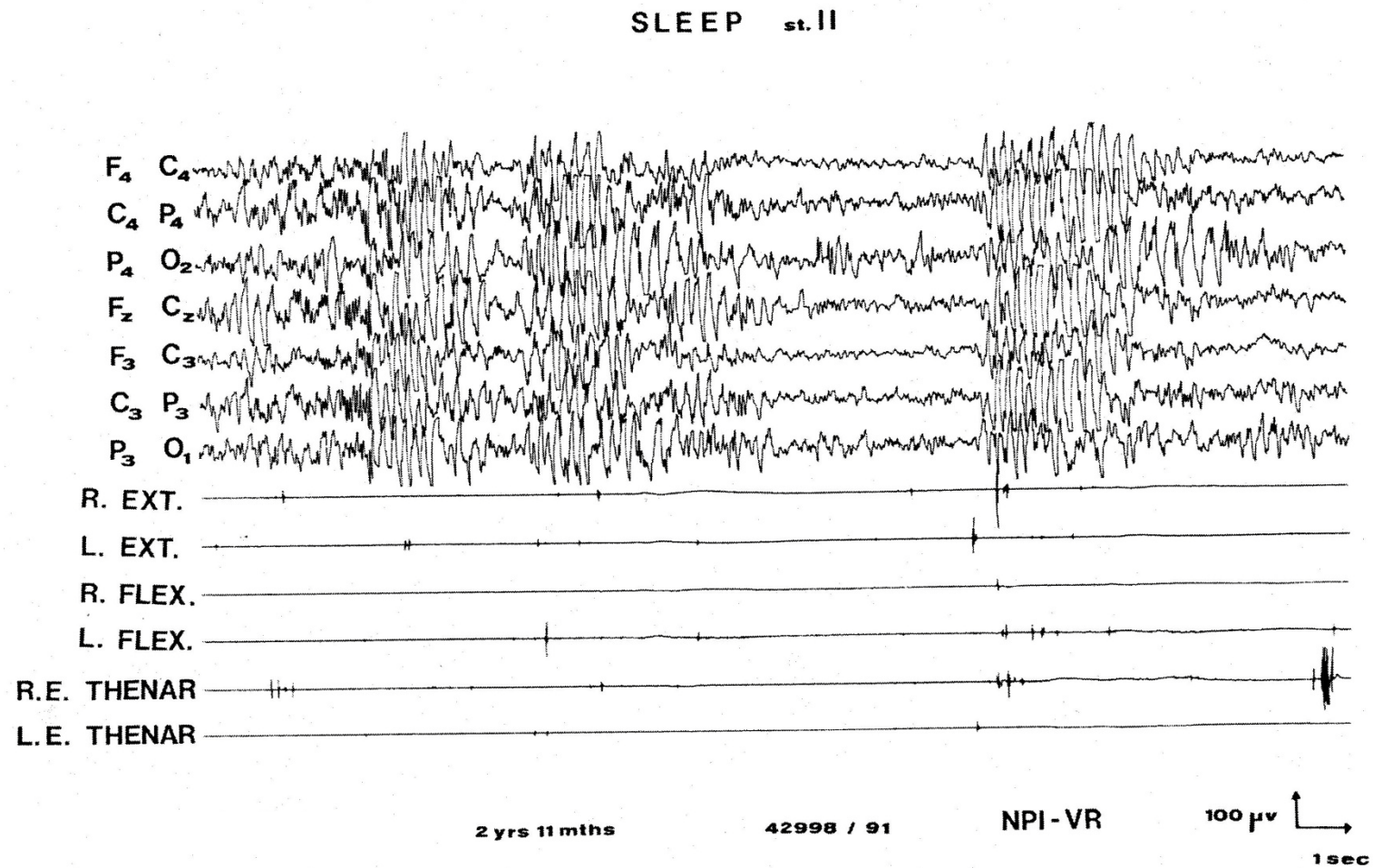


Fig. 4 Caso de TF: Señalar cómo la actividad paroxística difusa tiene siempre un predominio sobre las áreas centro-parietales y del vértice.

AWAKE

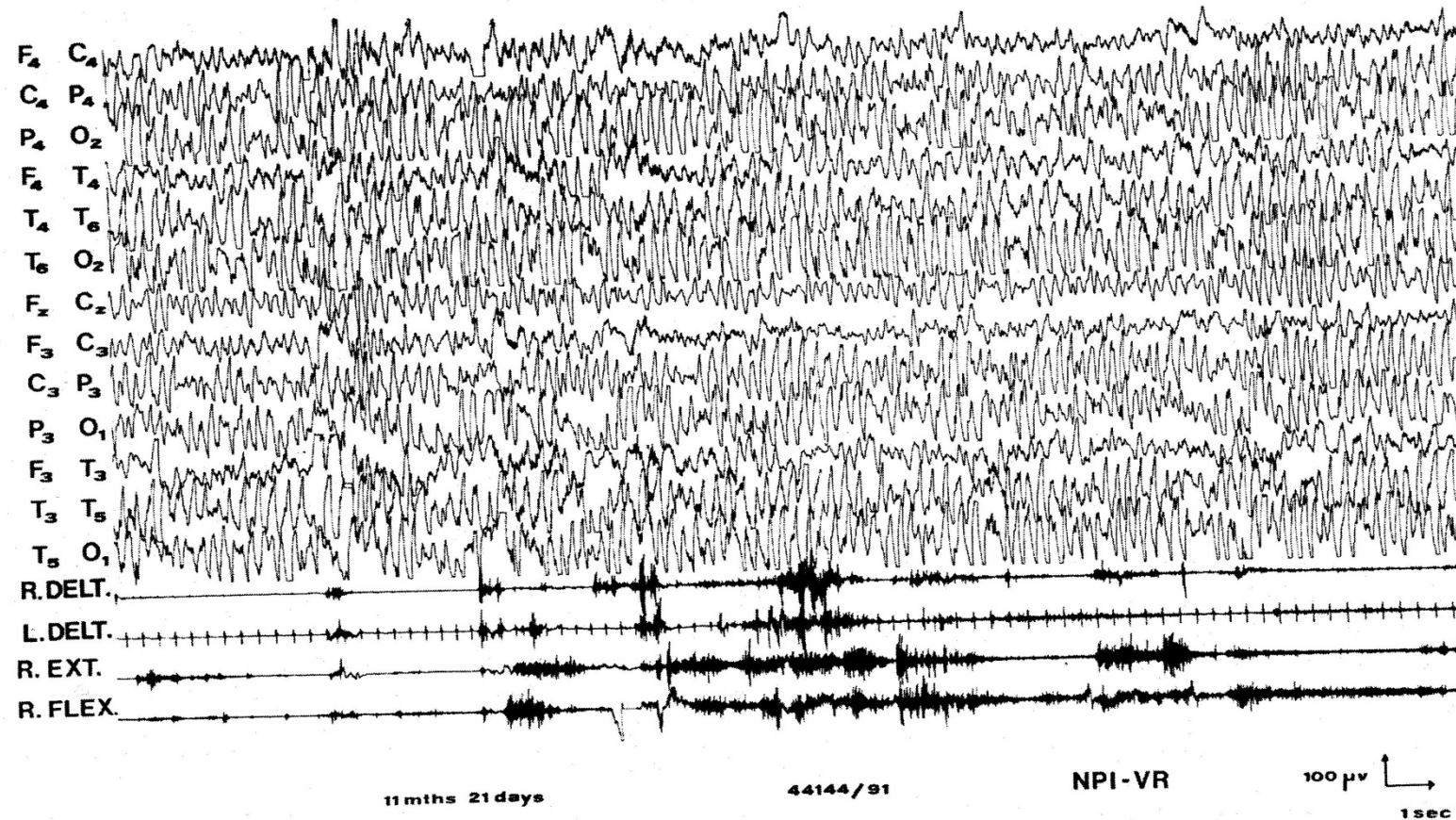


Fig 5. Caso de CF: Actividad paroxística continua, cuyo correlato con la reducción de la consciencia es difícil de reconocer dada la continuidad de la actividad paroxística misma. También se ve cómo también las mioclonías resultan parcialmente enmascaradas por los otros movimientos anormales subcontinuos.

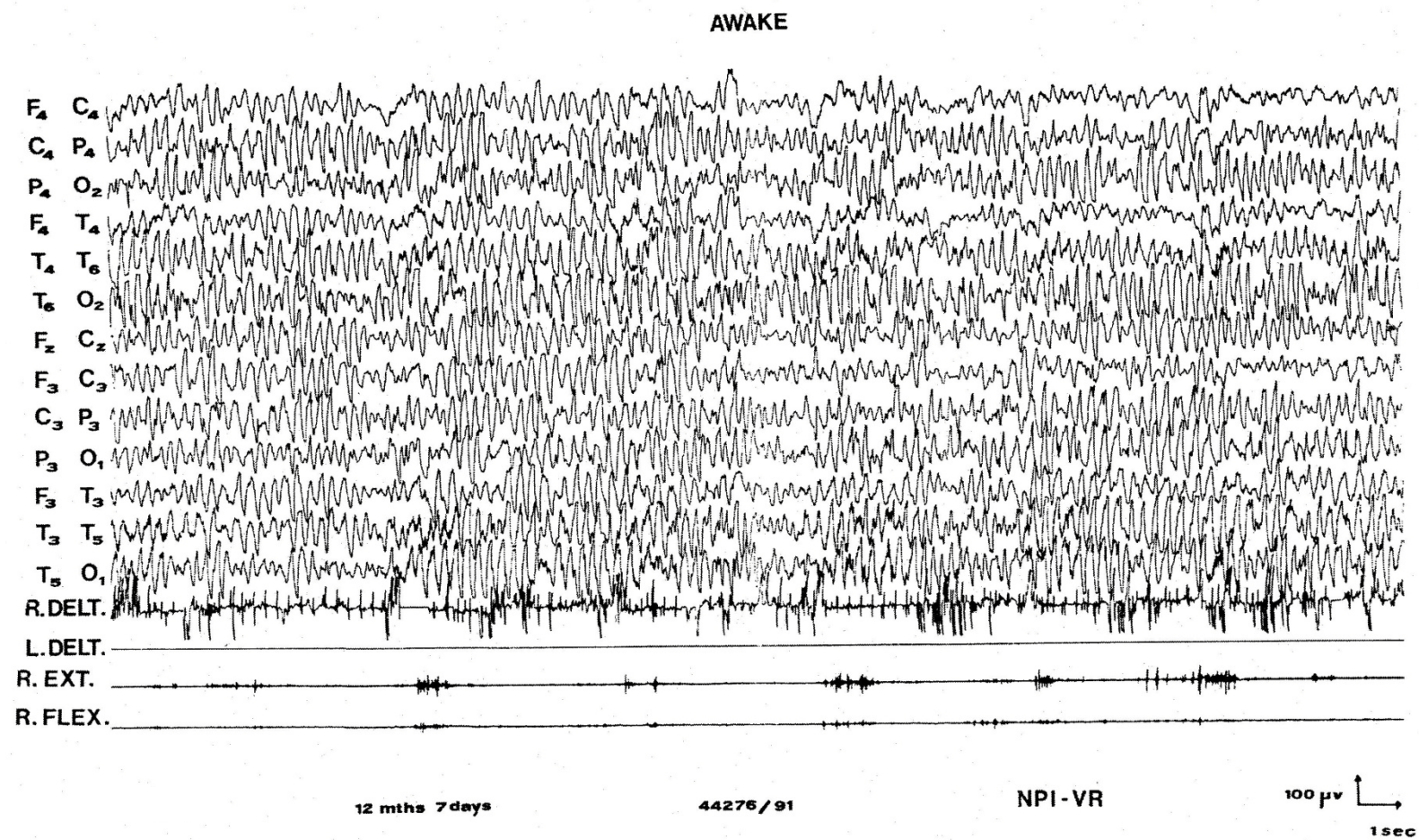


Fig. 6 Caso de CF: similar a la figura 5.

DROWSINESS

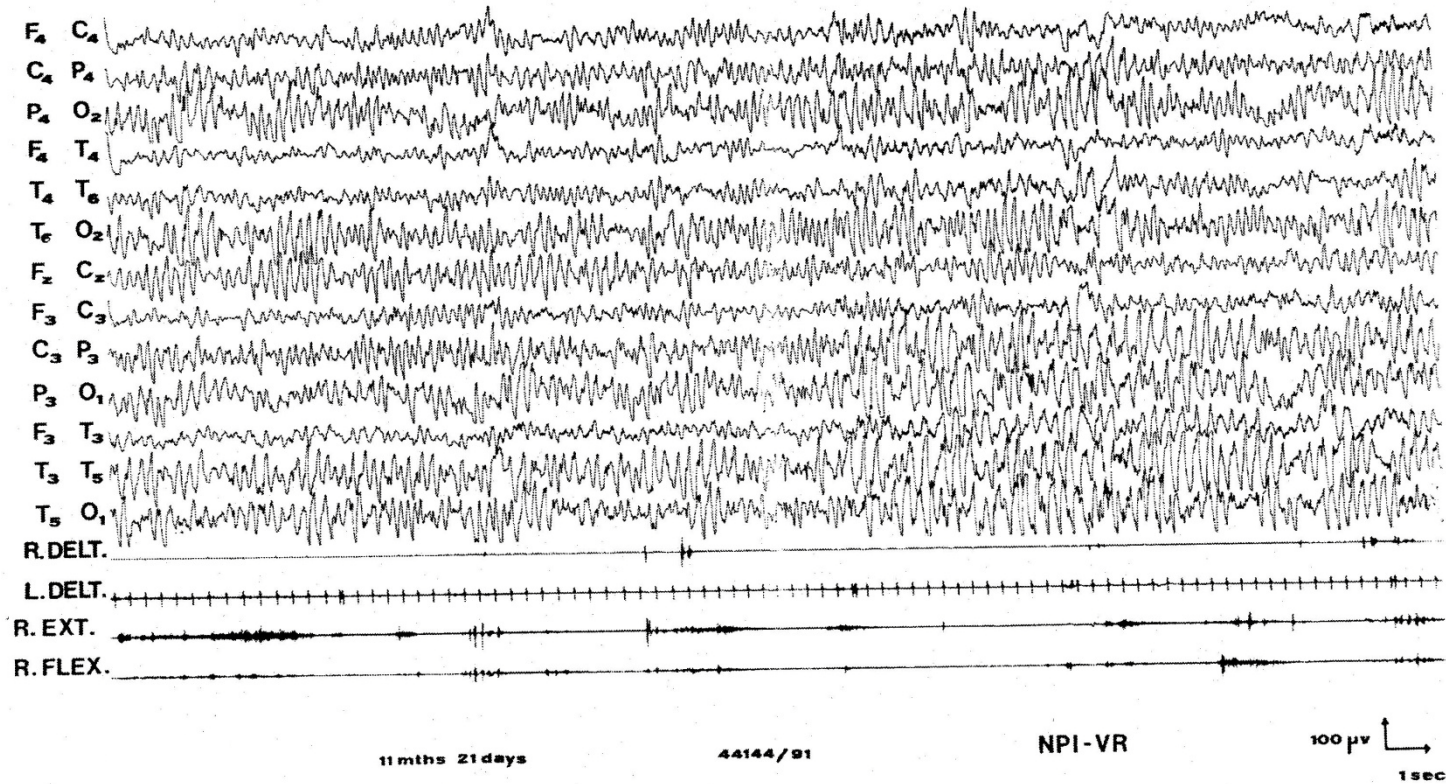


Fig. 7 Caso de CF: Con el adormecimiento la amplitud de la actividad paroxística se reduce, permaneciendo todavía continua sobre las áreas centro-parietales. Análogamente se observa una significativa reducción de la intensidad de las mioclonías.

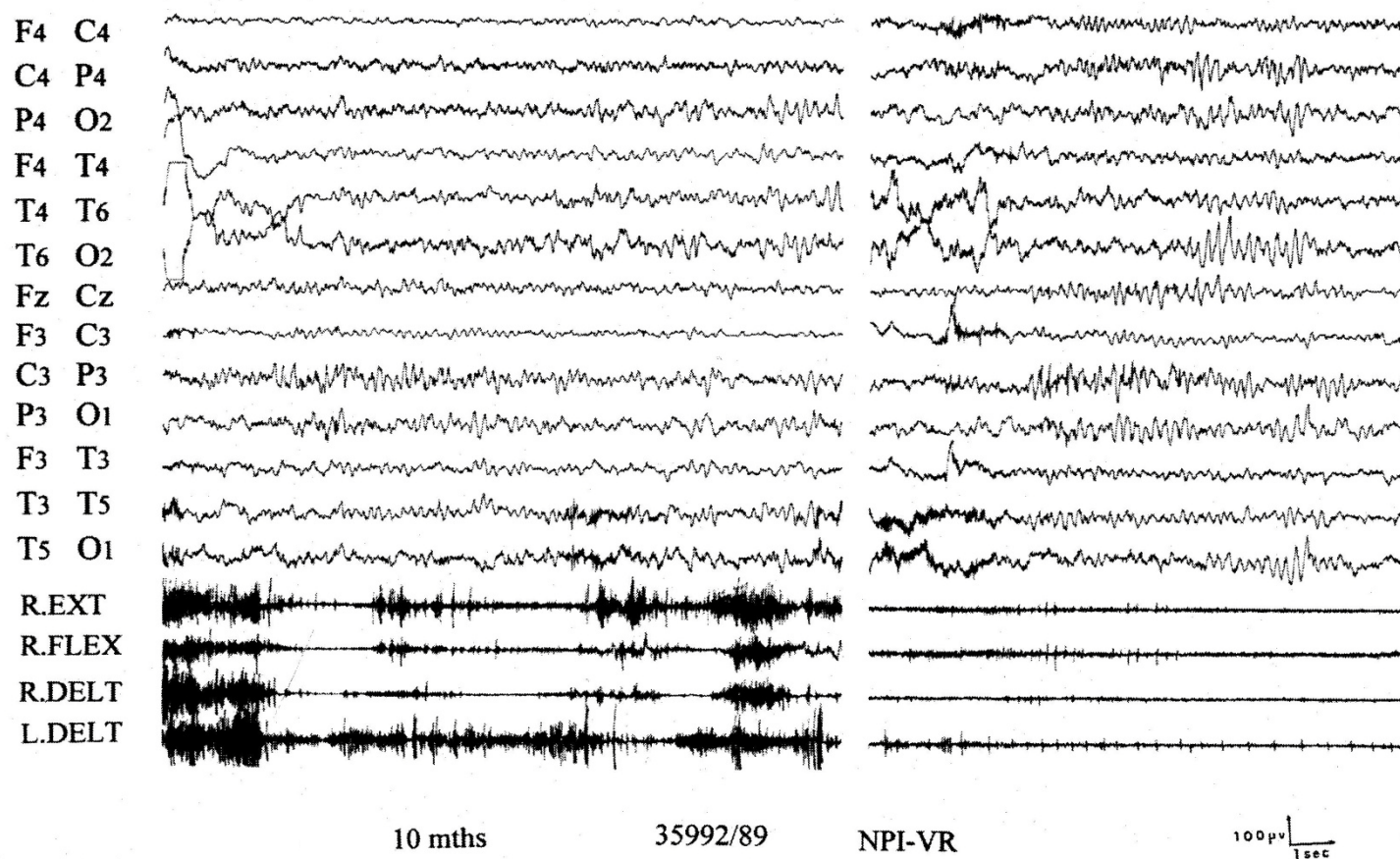


Fig. 8 Actividad theta rítmica paroxística subcontinua sobre las áreas dentrales, correlacionada con mioclonías rítmicas subcontinuas más reconocibles en la parte derecha de la imagen, cuando no están enmascaradas por movimientos anormales como en la parte izquierda.

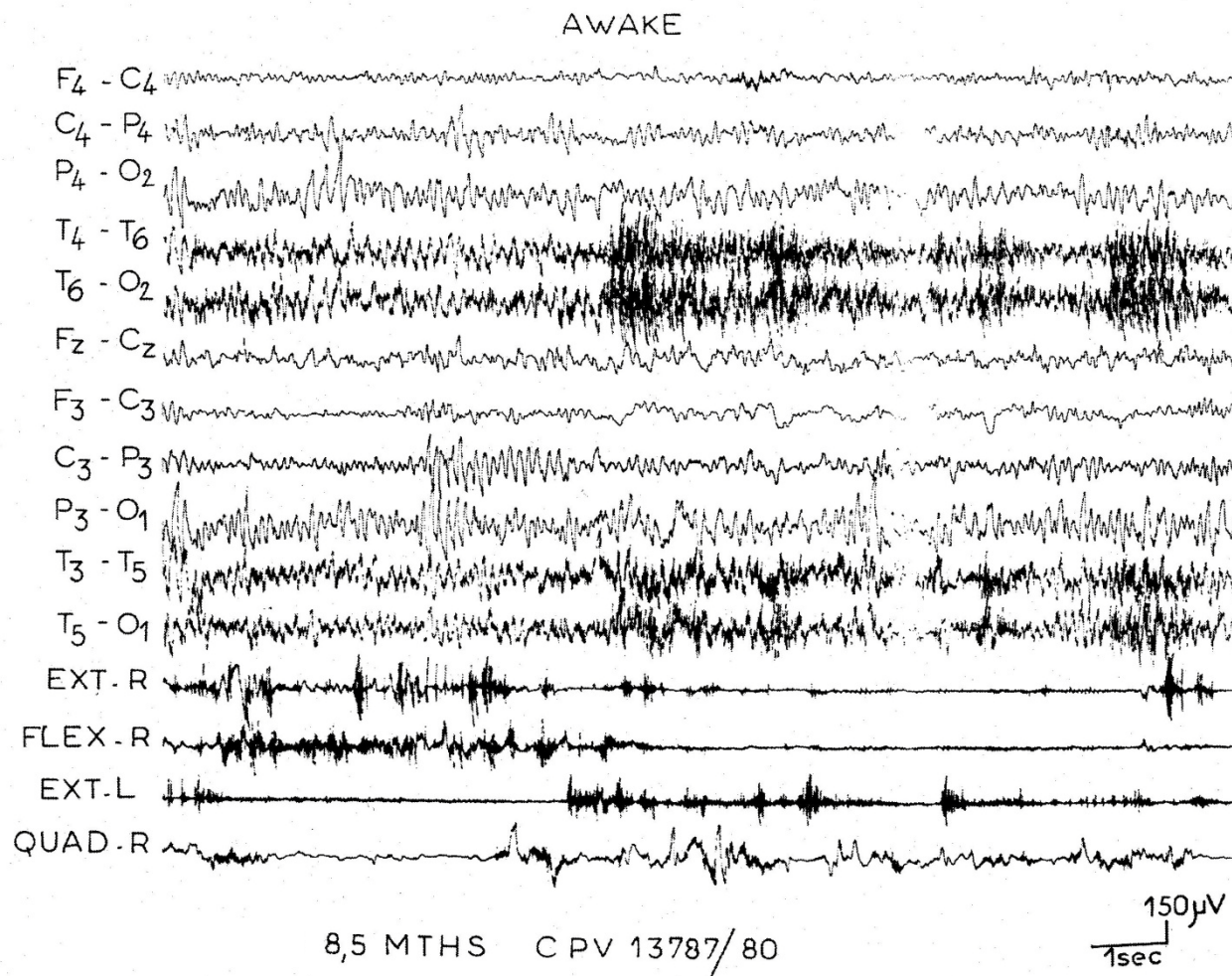


Fig. 9 Caso de PLG: La actividad paroxística adquiere la morfología de una actividad de fondo inhabitual, sólo a veces más difusa y correlacionada con mioclonías reconocibles.

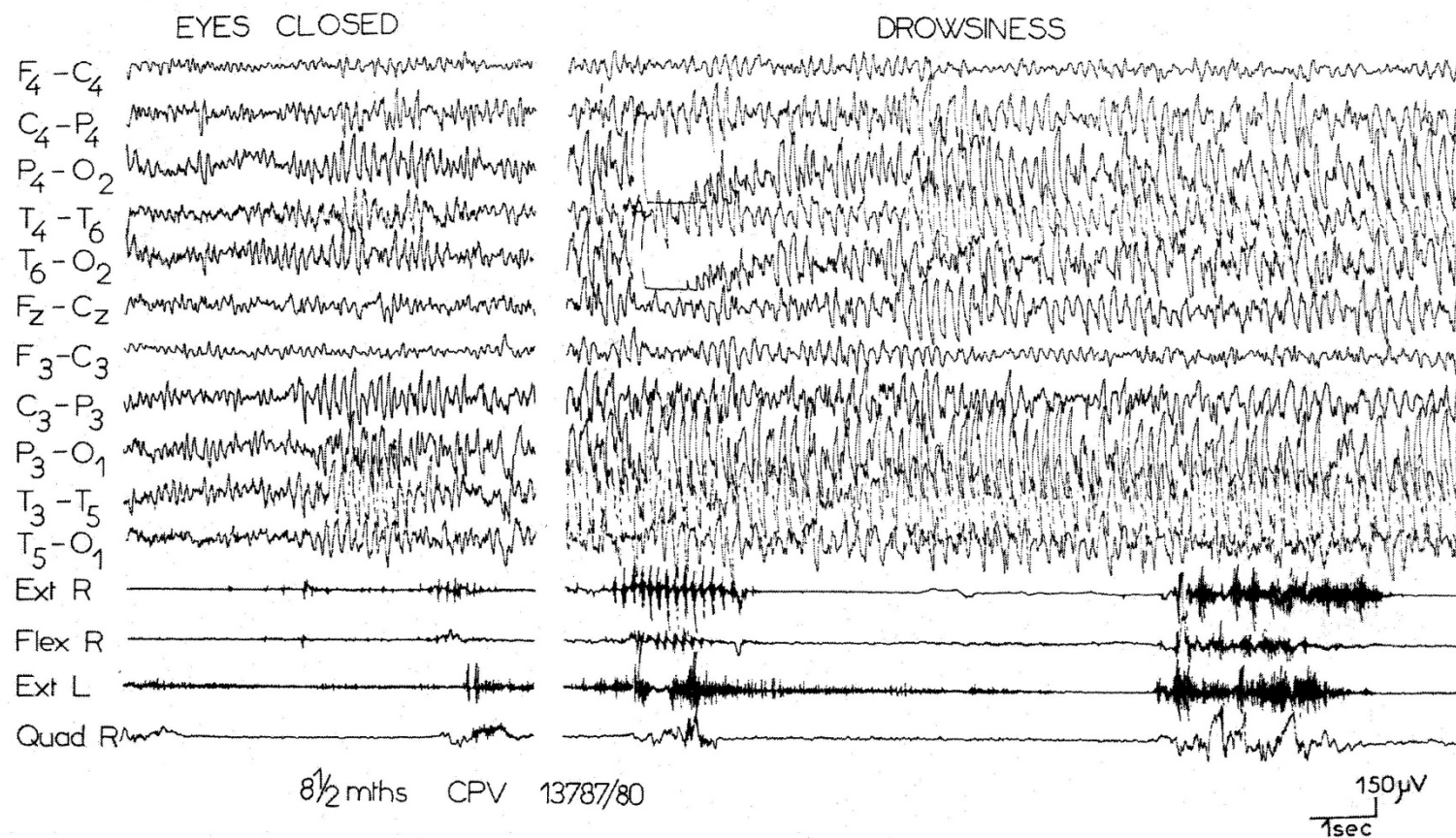
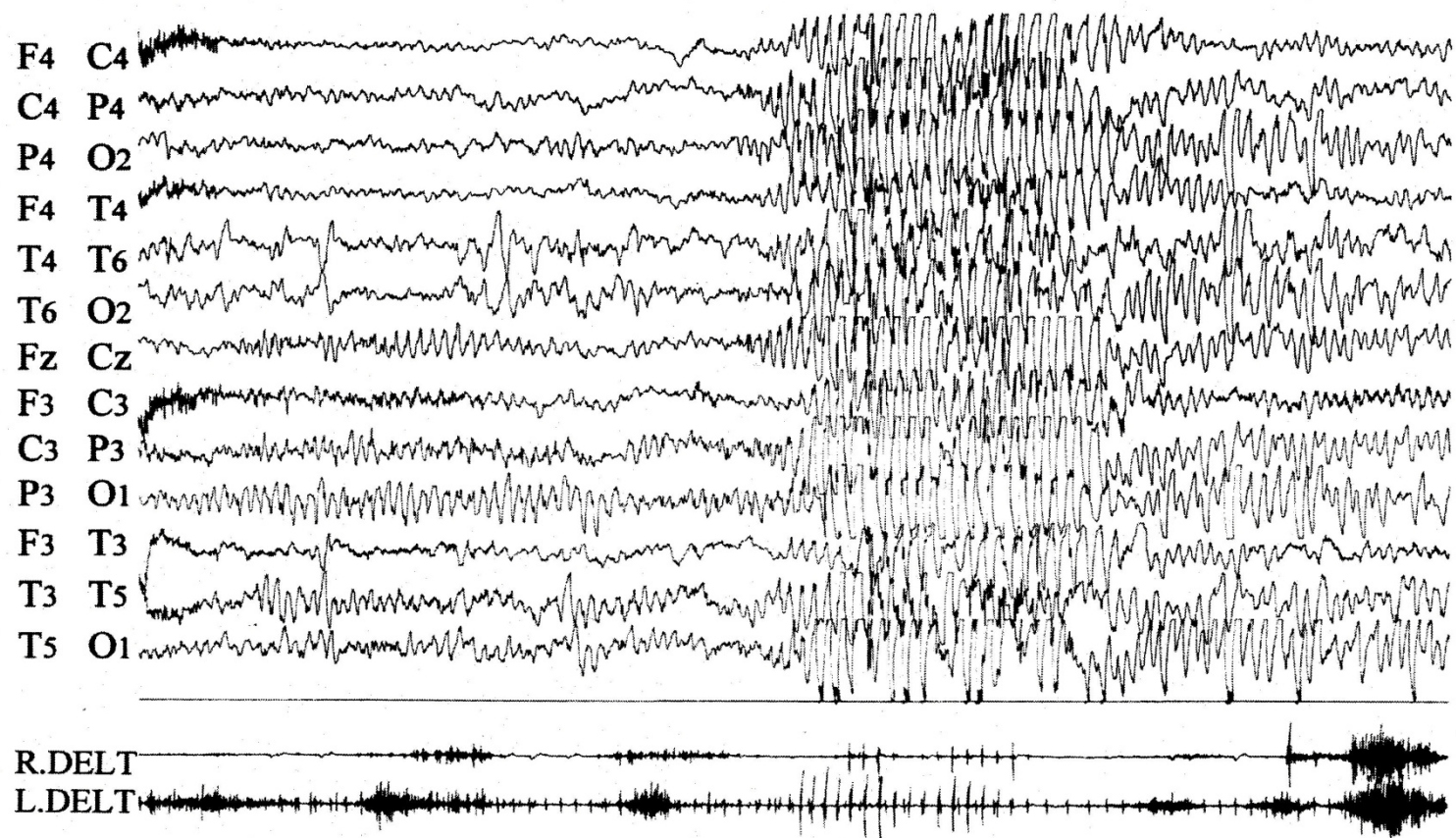


Fig 10. Caso de PLG: el cuadro se hace más reconocible en su naturaleza paroxística con ojos cerrados y durante el adormecimiento, debido también a la reducción de los movimientos anormales.

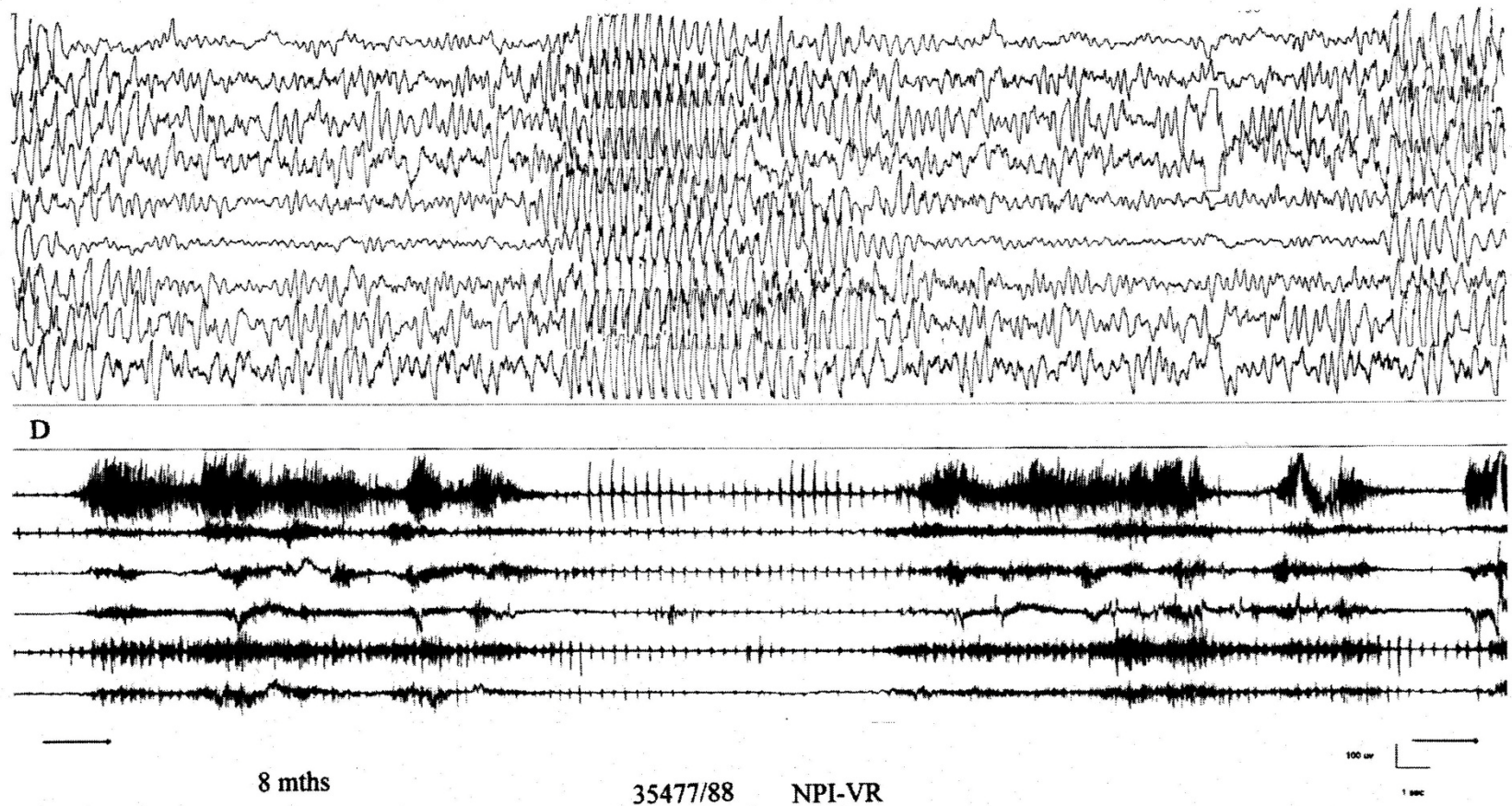


13 mths

37159/89

NPI-VR

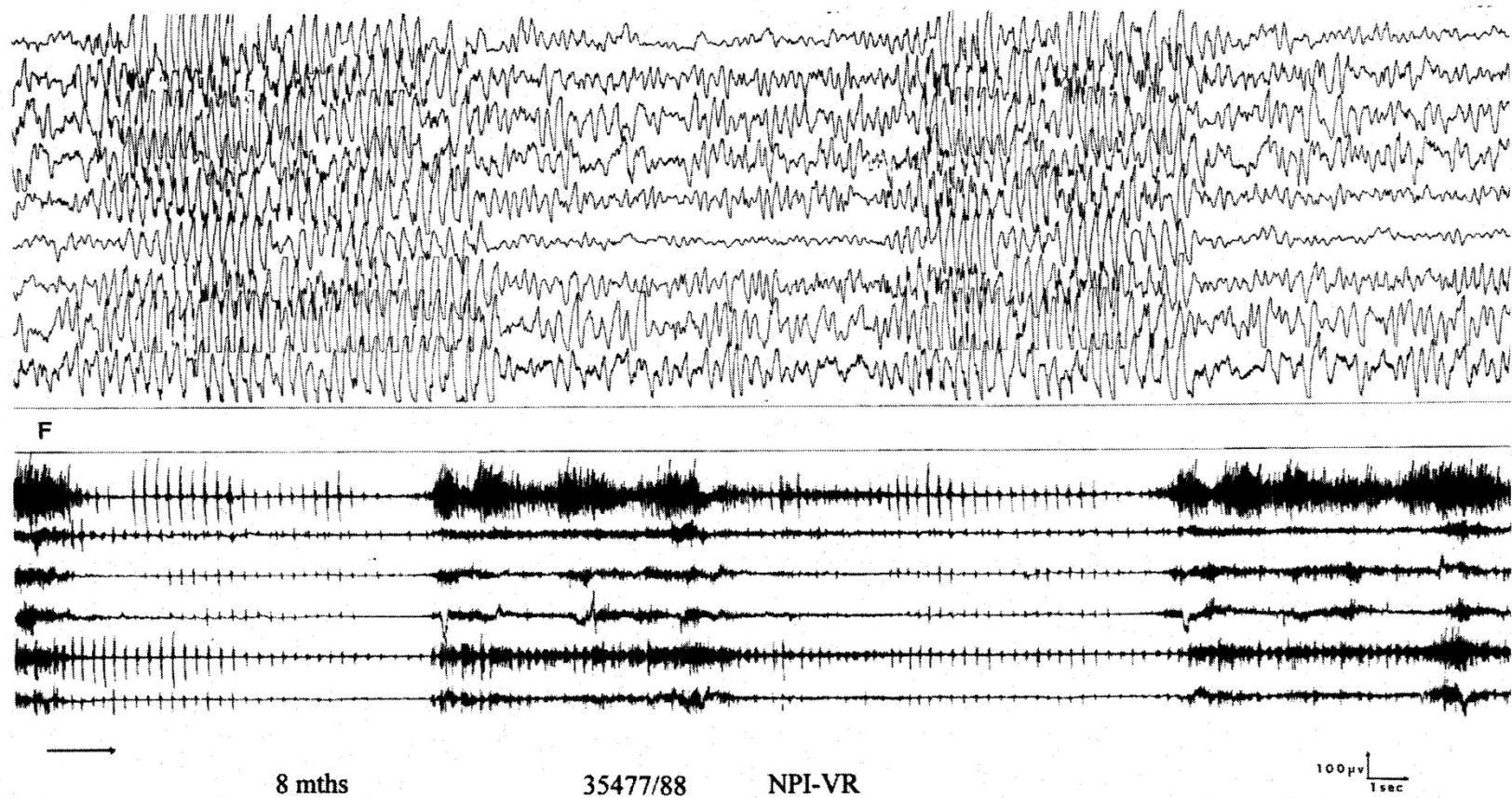
Fig 11.



8 mths

35477/88 NPI-VR

Fig. 12



Figs. 11, 12 y 13. CASO DE LIB. G $\bar{u}\bar{u}\bar{u}$???: Las manifestaciones mioclónicas se hacen más fácilmente reconocibles cuando, debido al evento motor asociado con la ausencia electro-clínica, ceden los movimientos anormales.

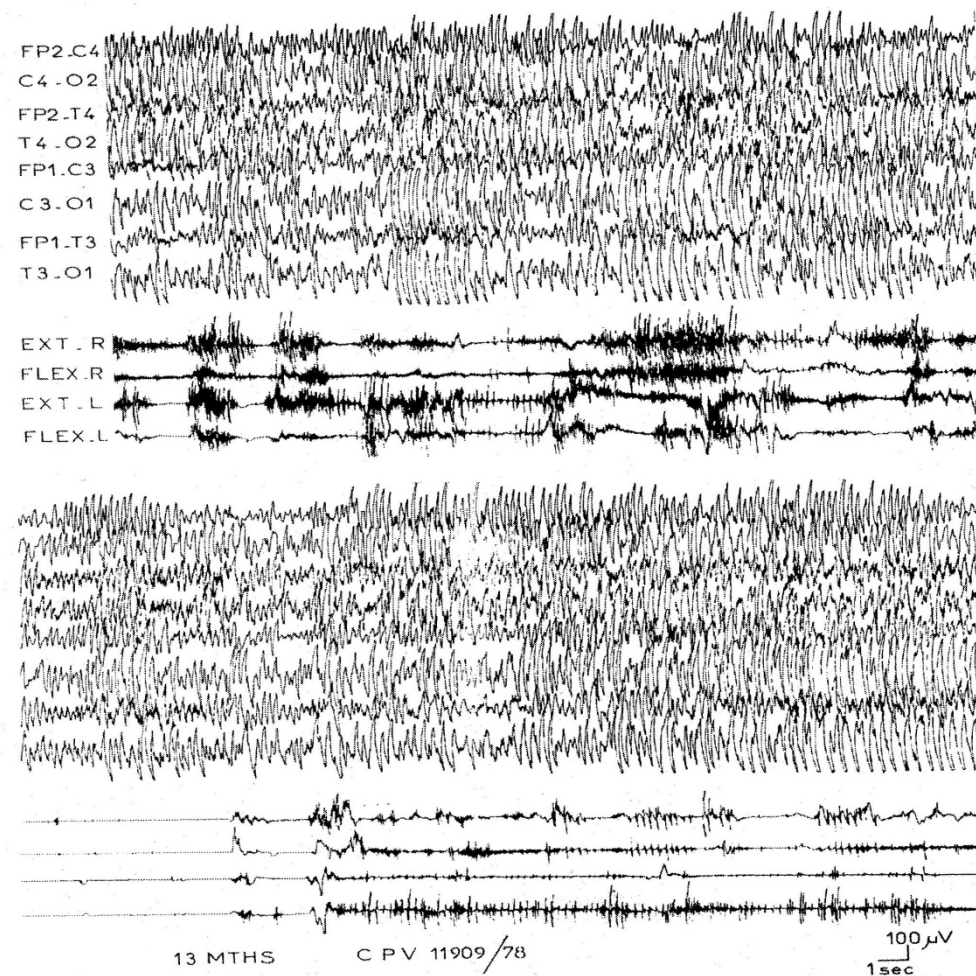


Fig. 14 Caso de ZD: Señalar la continuidad de la actividad paroxística difusa y de los fenómenos mioclónicos correlacionados con un estado de ausencia con sialorrea y ataxia.

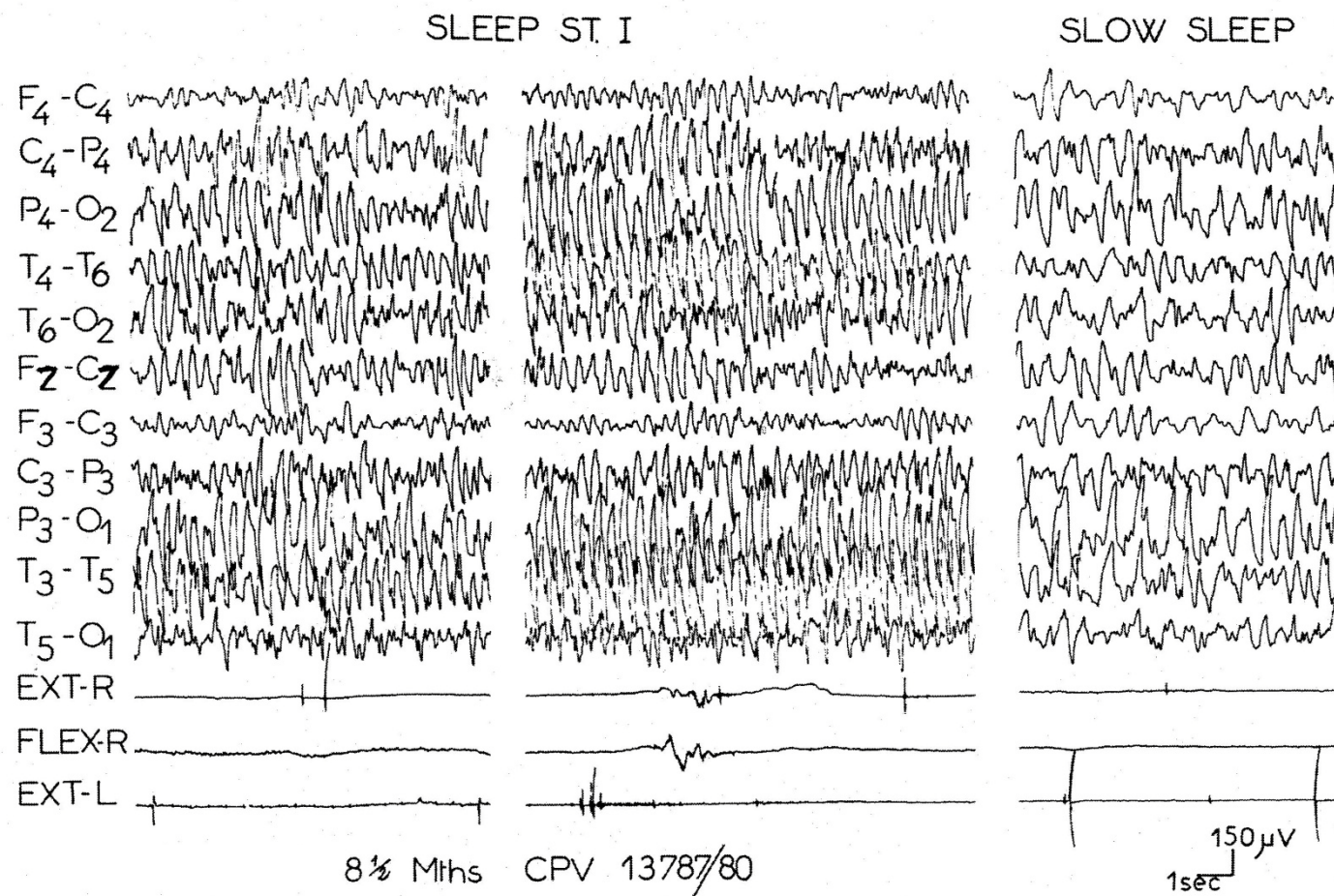


Fig. 15 Caso de PLG: persistencia de la actividad paroxística difusa incluso en las diversas fases del sueño lento del primer ciclo de sueño.

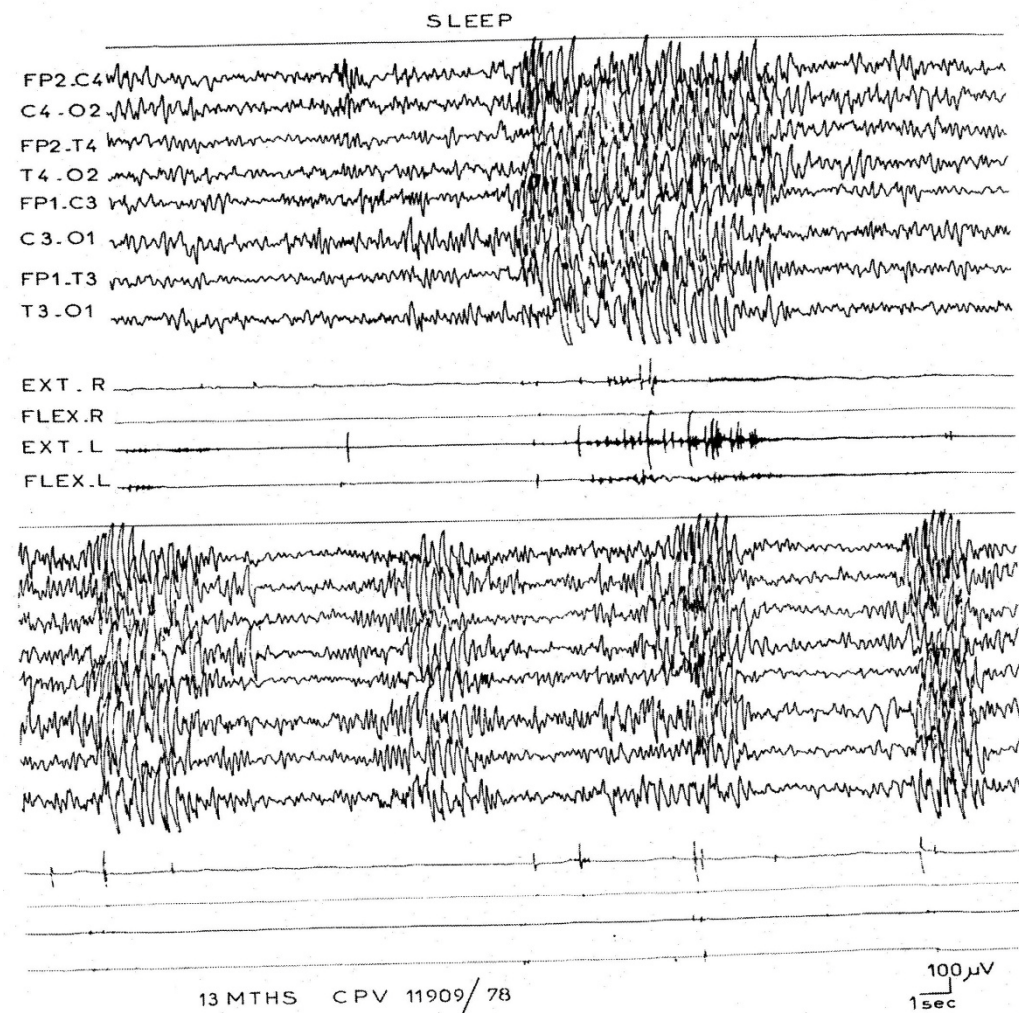


Fig. 16 Caso de ZD: señalar como la actividad paroxística difusa aparece más fragmentada en las fases del sueño lento del segundo ciclo del sueño.

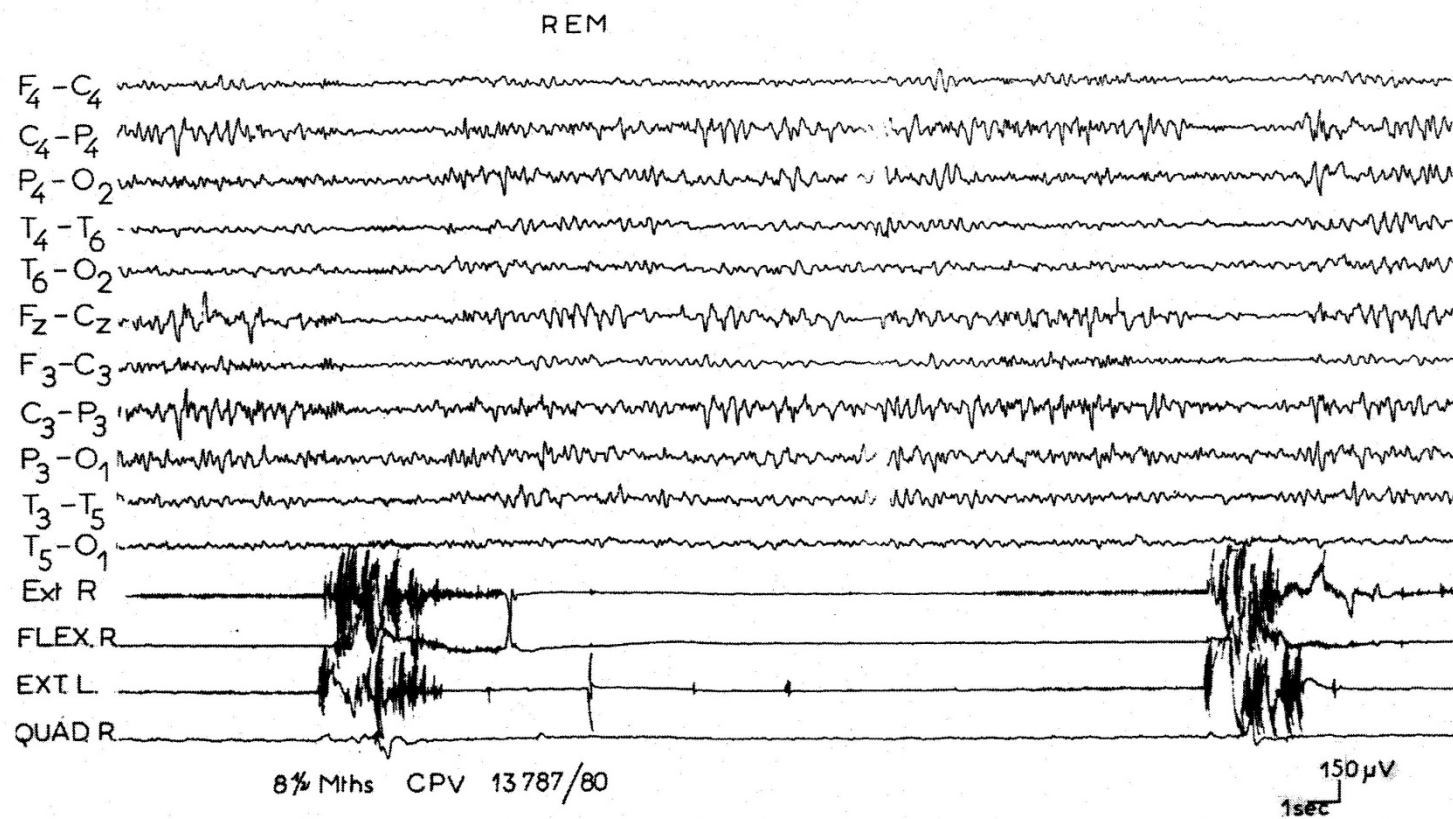


Fig. 17 Caso PLG: desaparición de la actividad paroxística difusa durante la fase de sueño REM, con persistencia de anomalías theta angulares monomorfas sobre las regiones ventrales.

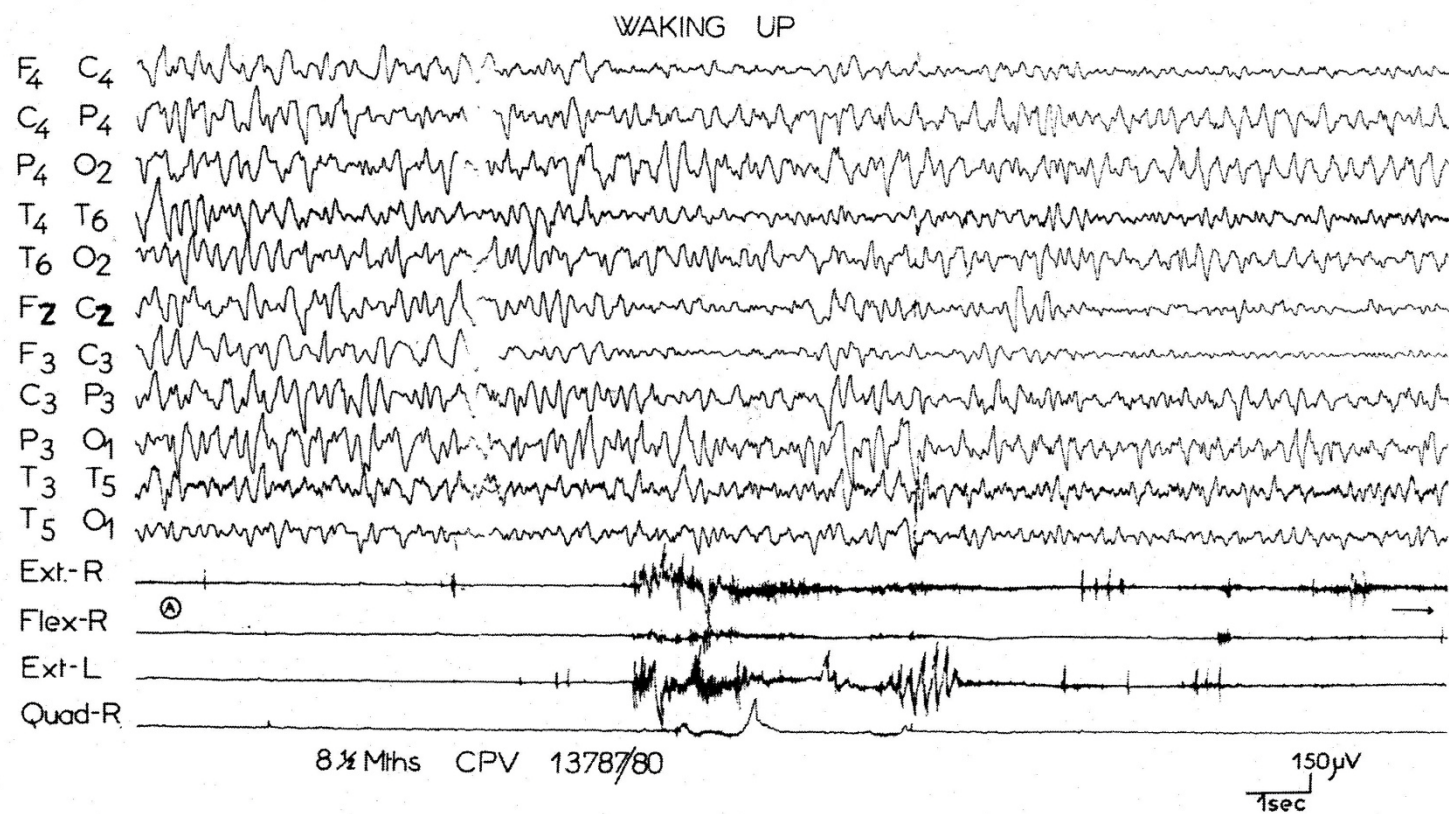
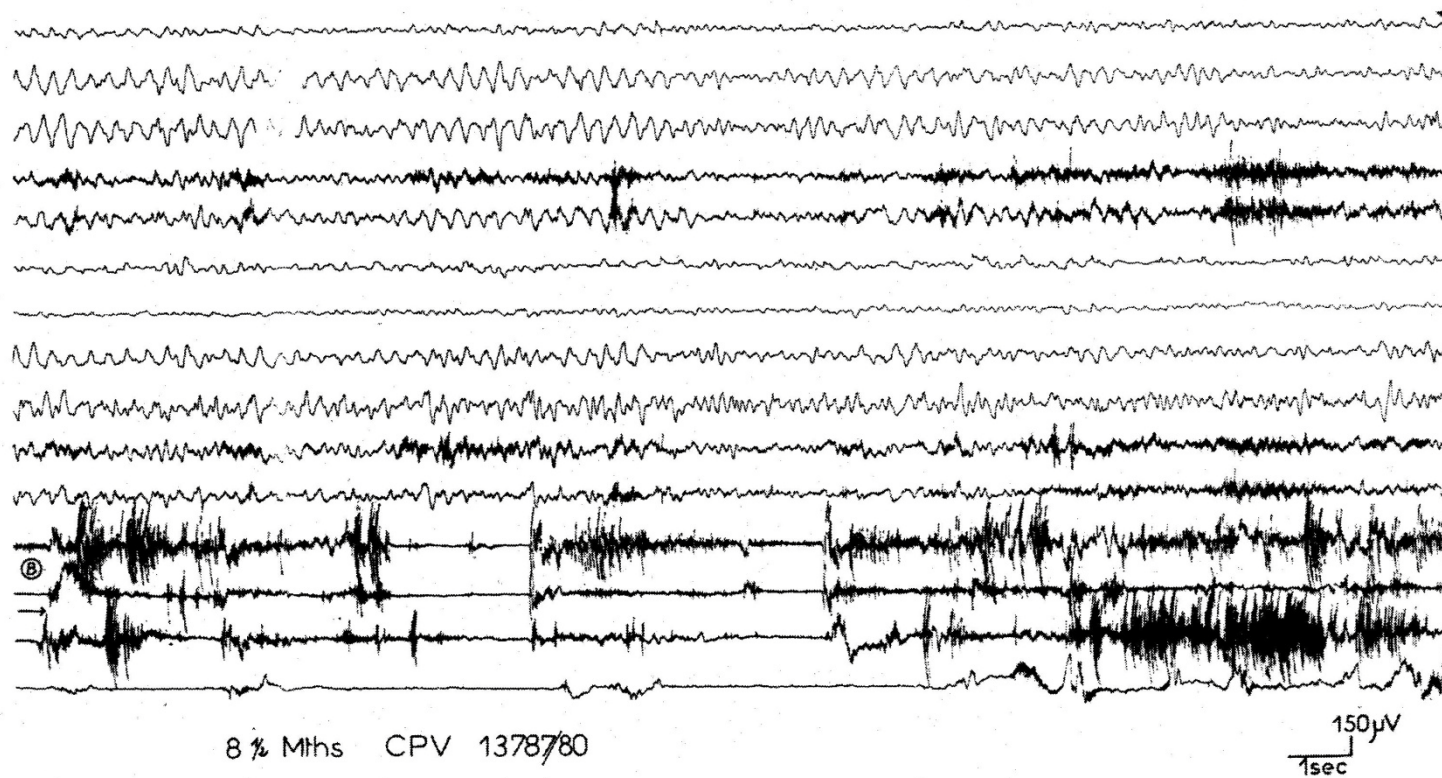


Fig. 18



Figs. 18 y 19 Caso de PLG: progresiva reaparición al despertar de la actividad paroxística inicialmente análoga a la observada en la fase REM, y después progresivamente “inhibida” en amplitud y difusión con el aumento de la actividad motora.

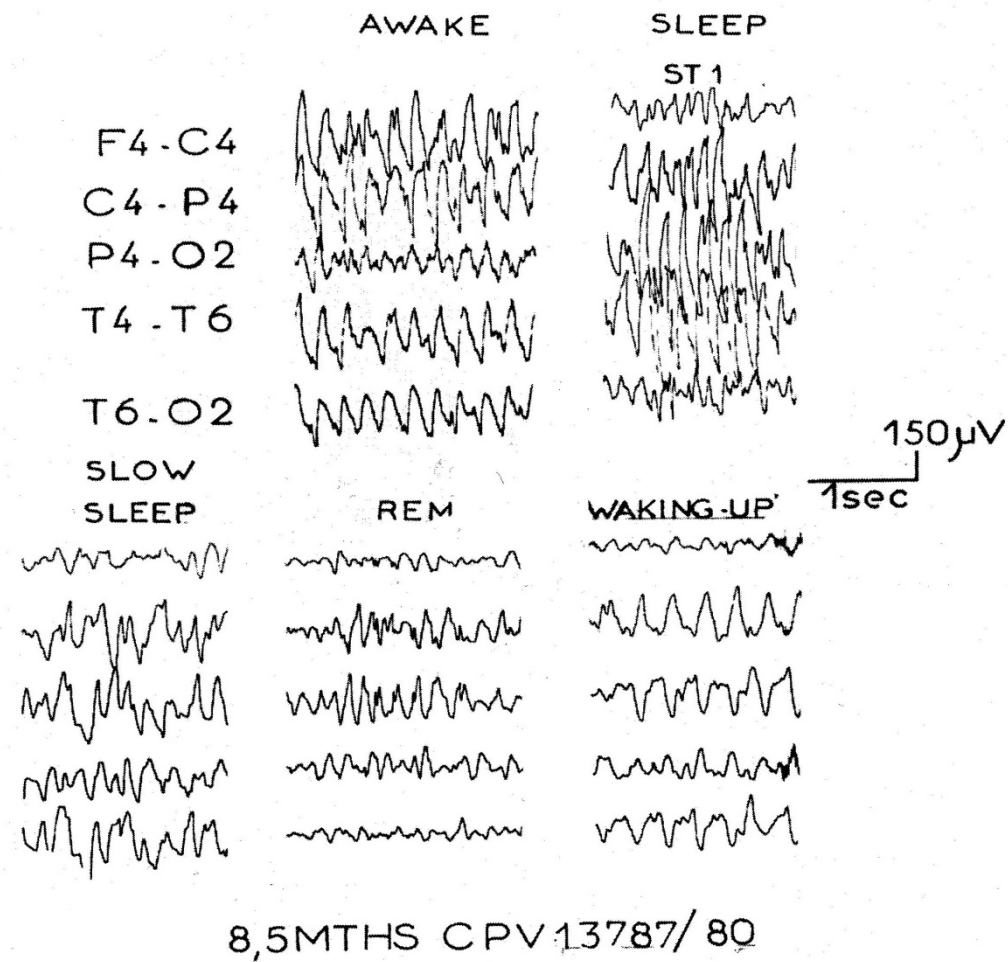
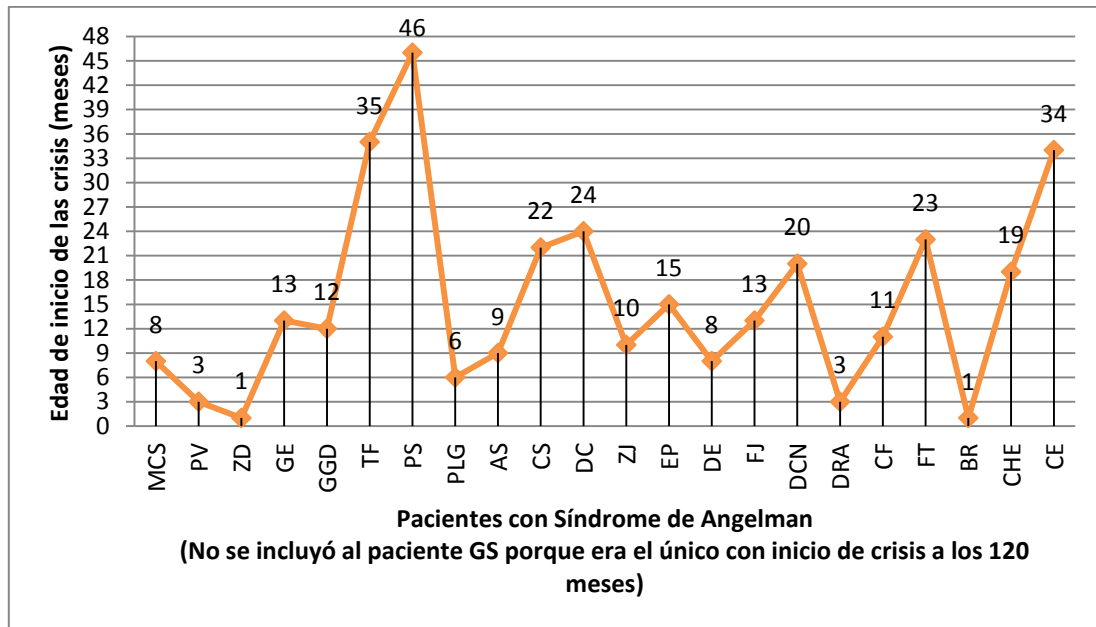


Fig. 20 Caso de PLG: señalar en las diversas condiciones, el elemento común de punta de pequeña amplitud superpuesta a una onda lenta de amplitud variable.

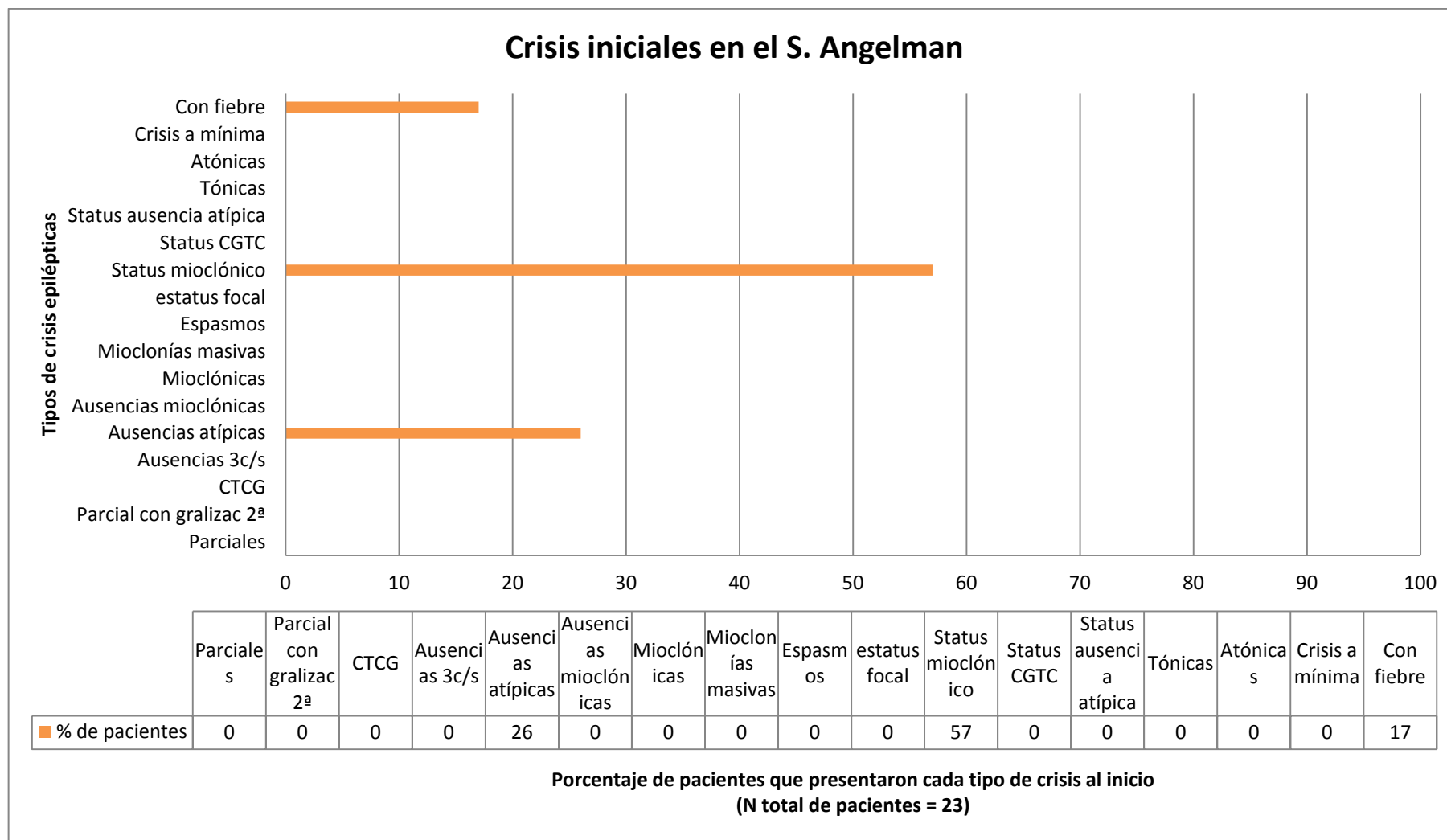
Otros datos generales del cuadro neurológico

- Crisis registradas: tenemos el dato de si se registraron crisis epilépticas mediante los trazados EEG o Vídeo-EEG en 21 de los 23 pacientes de este grupo, registrándose crisis en 15 de los 21 casos (71%), lo cual indica que cuando estos pacientes presentan crisis, éstas son lo suficientemente frecuentes como para llegar a ser registradas mediante los estudios EEG habituales, siendo por tanto un estudio que resulta muy útil en estos pacientes para su diagnóstico, mejor valoración y seguimiento de la respuesta a los tratamientos antiepilépticos.
- Alteraciones radiológicas: no se observaron anomalías radiológicas estructurales en ningún paciente de los que teníamos este dato (teníamos este dato en 22 de los 23 pacientes). Se pueden ver más detalles en la tabla 4.
- Dismorfismos: se describieron dismorfismos a lo largo del seguimiento en 16 de los 23 pacientes (70%), independientemente del tipo. Además resulta importante destacar que los dismorfismos en el S. Angelman se hacen significativos y por tanto reconocibles más tarde en comparación con el inicio de las crisis en la mayor parte de los casos, y por tanto, la sospecha diagnóstica se basa primero en la epilepsia que en los dismorfismos.
- Déficit cognitivo: en este aspecto se encontró un déficit cognitivo en todos los pacientes, y fue en todos de grado medio-grave, no describiéndose en ninguno un déficit leve.
- Alteraciones del lenguaje: en todos los pacientes se observó un déficit del lenguaje, en 17 de los 23 pacientes (74%) se trató de una ausencia del lenguaje, y en 6 de los 23 (26%) se trató de un déficit del lenguaje. En realidad todos los pacientes presentaron un déficit grave del lenguaje, ya que en los seis pacientes sin ausencia del lenguaje fue porque presentaban una discreta comprensión verbal, pero sin una producción del lenguaje significativa, por lo que tampoco hablaban.
- Alteraciones motoras: llama mucho la atención que dentro de las alteraciones motoras, se describió la ataxia en 21 de los 23 casos (91%) que, como veremos más adelante en el estudio comparativo, no fue un hallazgo nada frecuente en el resto de grupos de estudio, mientras que no se describieron otras alteraciones motoras como la tetraparesia hipotónico-distónica, la hipotonía, la distonía o la hipertonía
- Se registró una encefalopatía epiléptica en 18 de los 23 pacientes (78%), que fueron los pacientes que presentaron un estado de mal epiléptico mioclónico.

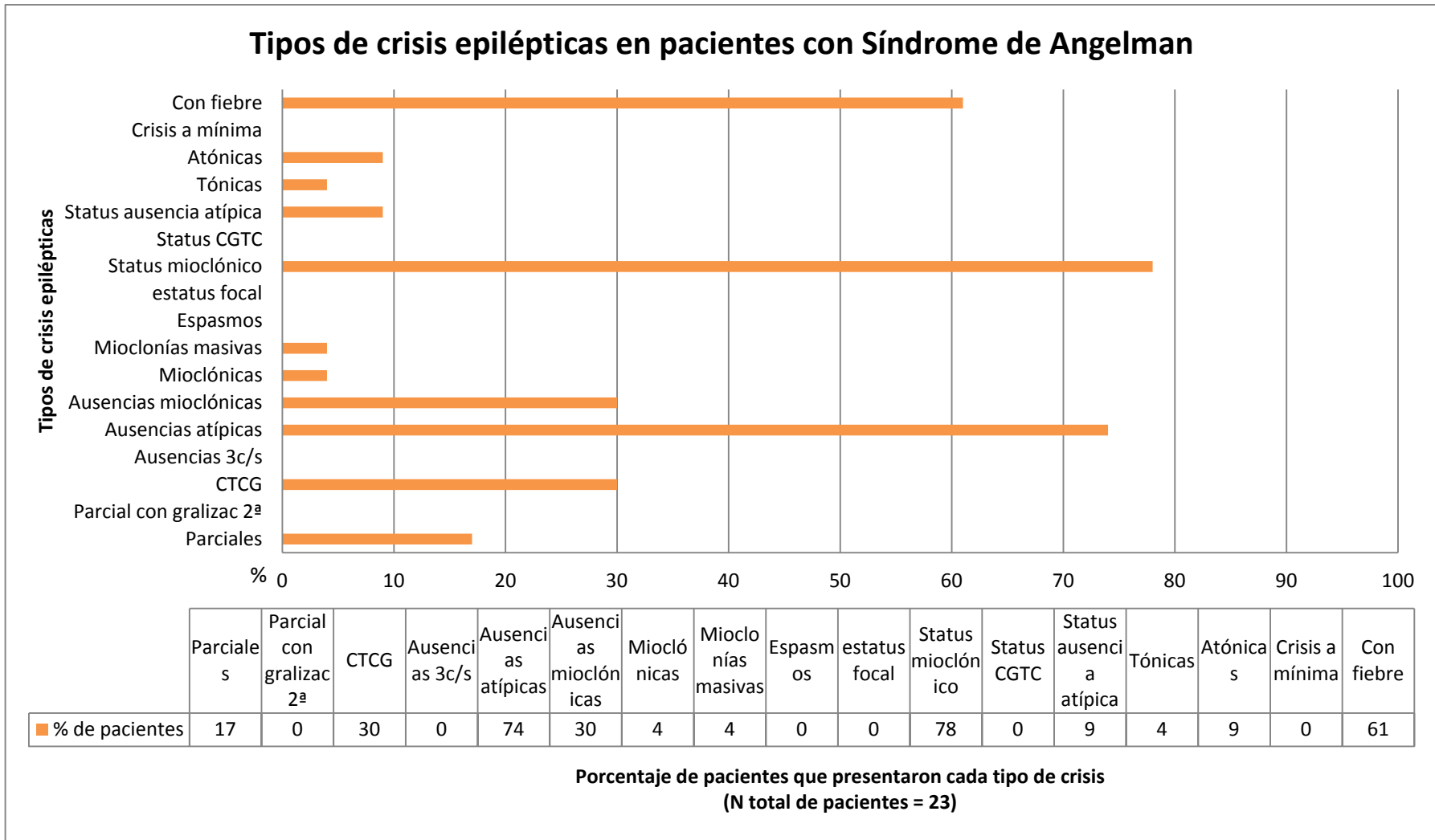
GRÁFICAS



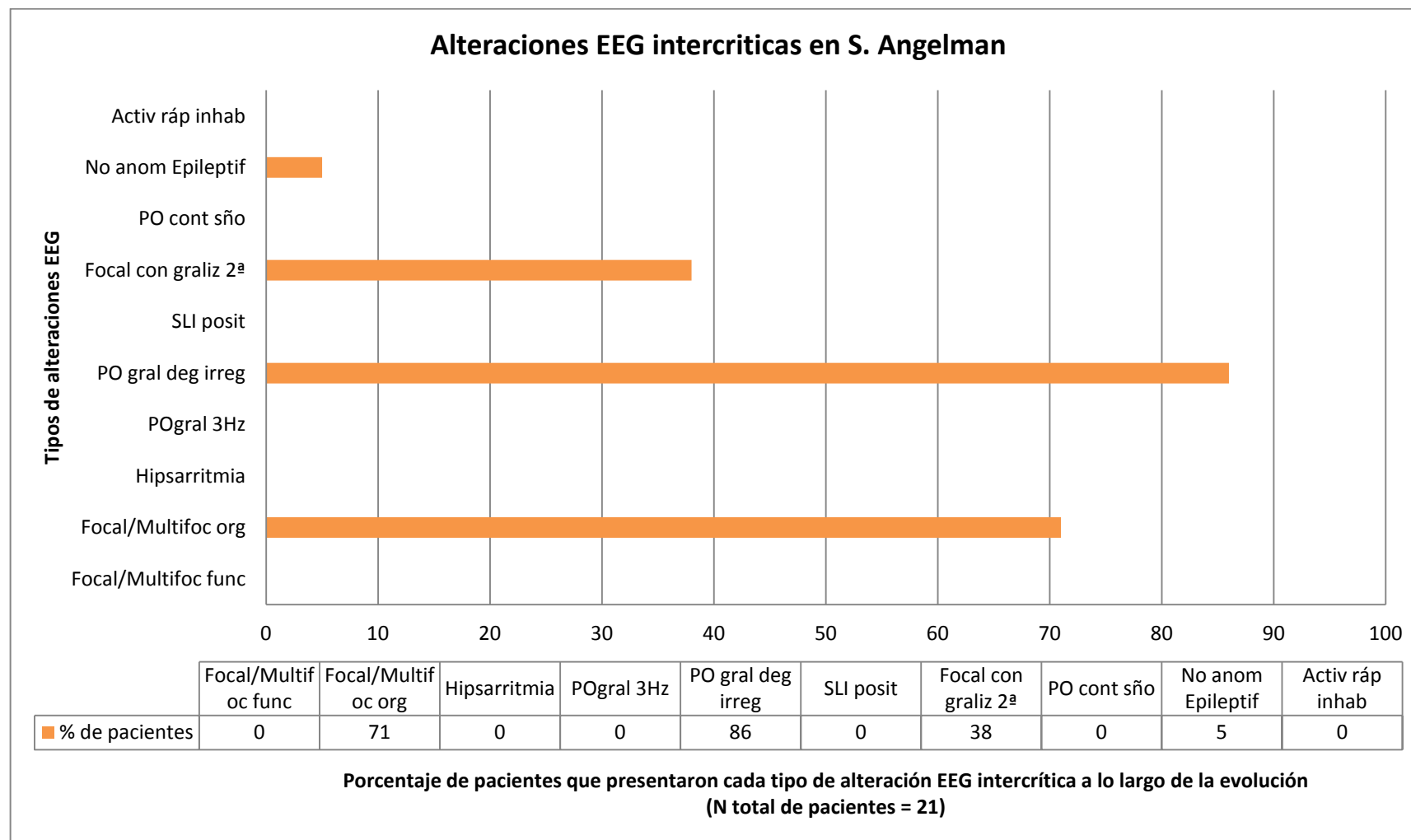
Gráfica 5.- Edad de inicio de las crisis epilépticas en el S. Angelman. (eje horizontal: iniciales de los pacientes diagnosticados de S. Angelman; eje vertical: edad de inicio de las crisis expresada en meses)



Gráfica 6.- Tipos de crisis epilépticas presentadas por los pacientes diagnosticados de S. Angelman al inicio de su seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 7.- Tipos de crisis epilépticas presentadas por los pacientes diagnosticados de S. Angelman a lo largo de su seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 8.- Tipos de alteraciones EEG intercríticas registradas en los pacientes diagnosticados de S. Angelman. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de alteración EEG intercrítica; eje vertical: tipos de alteraciones EEG intercríticas)

Tabla 4.- Tablas de síntesis de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de S. Angelman.

Nombre (Pacientes Angelman)	MCS	PV	ZD	GE
F. Nacimiento	12/04/1995	16/03/1985	04/11/1977	18/04/2000
Sexo	F	F	F	F
Cariotipo	Test de metilación +	Del 15q11-q13	Test positivo para Angelman	Test de metilación + (exón 1)
Edad 1ª crisis (meses)	8	3	1	13
Tipo 1ª crisis	Revulsión ocular-AA	Caída de la cabeza	Mioclónías	SMM
Evolución de las crisis	SMM con 2a 11m (abril '98) durante 2 m, con AA con mioclónías y SM con crisis mioclónicas-atónicas		SMM con 24 a 7m (mayo '94)	SMM desde los 13m → 29m Crisis con la fiebre Octubre '07: AA
Edad última visita	12 a 1m	8 a 9m	24 a 7m	7 a 7m
Crisis última visita	No	No	No	No
Duración seguimiento	12 a 4m	8 a 6m	24 a 6m	6 a 7m
Edad última crisis	3 a 1m (37m, 12/05/1998)	6 a (72m, 16/03/1991)	1 a 6m (18m, 08/05/1979)	3 a 6m (42m, 28/10/2003)
RX	RMN (13m): asim ventr izdo>dcho	TC (11m): modesta atrofia C-SC RMN (7 a): igual que el TC	TC (2 a 6m): atrofia C-SC	RMN (10m): acentuación de espacios corticales frontales bilaterales.
Antecedentes familiares	+ (CF 2º grado)	-	-	-
Parto	Sin incidentes	Sin incidencias	Cesárea por sufrimiento fetal	Leve sufrimiento
Embarazo	Sin incidentes	Sin incidencias	Sin incidencias	
Dismorfismos	Sí	Sí	Sí	Sí
Malformaciones				
Retraso mental	Grave	Grave	Grave	Grave
Lenguaje	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotonía				
Ataxia	Sí al inicio	Sí, al inicio y en la última visita	Sí al inicio	Sí al inicio
Otras alteraciones neurológicas	Microcefalia en la última visita. Alteraciones del sueño	Ataques de risa		Microcefalia en la última visita
Alteraciones psiquiátricas				
EEG intercrítico	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular	PO generalizada degradada irregular	No anomalías epileptiformes registradas.	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria.

Nombre (pacientes Angelman)	GGD	TF	PS	PLG
F. Nacimiento	31/07/2004	10/04/1988	27/11/1989	16/04/1979
Sexo	F	F	F	M
Cariotipo	Del 15q11.2-12	Mutaz gen UBE3A	Del 15q11-q13	Test de metilación +
Edad 1ª crisis (meses)	12	35	46	6
Tipo 1ª crisis	SMM	SMM + AA	Convulsiones + AA con mioclonías	Temblor, SMM
Evolución de las crisis	AA	CTCG (23/02/98). Crisis con fiebre.	Crisis con la fiebre. 28/06/94 crisis tónica; con 7 a 9m (15/08/97) 2 crisis parciales; 3 status epilépticos de ausencia ('98; '99; '00)	07/'80: status → 08/'82: AA + mioclonías (pararon en 1 semana con ACTH)
Edad última visita	3 a 7m	19 a 4m	10 a 8m	6 a 4m
Crisis última visita	No	No	No	No
Duración seguimiento	2 a 7m	16 a 5m	9 a 10m	5 a 10m
Edad última crisis	12m (31/07/2005)	9 a 10m	10 a 8m	5 a
RX	RMN (1 a): sin alteraciones	TC sin alteraciones.	RMN (2 a y 3 a): dilatación V-L + hiperintensidad SB	TC (6m): atrofia cortical
Antecedentes familiares	-	-	-	+ para epilepsia en 2º
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Cesárea por sufrimiento fetal
Embarazo	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Amenaza de aborto
Dismorfismos	No	Sí	No	Sí
Malformaciones				
Retraso mental	Medio	Grave	Medio	Grave
Lenguaje	Ausente	Ausente	No ausente	Ausente
Hipotonía				Si
Ataxia	Sí, al inicio y en última visita	Sí, al inicio	Sí, al inicio	Sí, al inicio
Otras alteraciones neurológicas	Alteraciones del sueño. Microcefalia al inicio y en la última visita.	Alteraciones del sueño. Microcefalia al inicio y en la última visita.	Alteraciones del sueño	Encefalopatía epiléptica
Alteraciones psiquiátricas				
EEG intercrítico	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria.	Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria.	PO generalizada degradada irregular, más durante el sueño	No datos

Nombre (pacientes Angelman)	GS	AS	CS	DC
F. Nacimiento	13/02/1990	16/07/1984	18/08/1987	22/07/1996
Sexo	M	F	F	F
Cariotipo	Mutación GEN UBE3A (exón 9)	Del 15q11-q13	Del intersticial segm prox 15q	Del 15q11.2 (microdel)
Edad 1ª crisis (meses)	120	9	22	24
Tipo 1ª crisis	AA con mioclonías intercríticas con fenotipo inhibitorio	SMM	Convulsiones	SMM que cedieron en 1m
Evolución de las crisis			Con 2 a 1m SMM durante 2m. Crisis febriles con 4 a. Ausencias atípicas con 11 a, durante 1m.	Crisis febriles. AA. Con 2 a (06/'98) SMM
Edad última visita	11 a 4m	14 a 8m	20 a 7m	3 a 3m
Crisis última visita	Sí	No	No	No
Duración seguimiento	1 a 4m	13 a 11m	8 a 10m	1 a 3m
Edad última crisis	Seguía con crisis	13 a	10 a 11m	2 a 11m
RX	RMN: alteración SB	RMN: sin alteraciones	RMN (3 a y 8 a): sin alteraciones	RMN (1 a): retraso de mielinización y dilatación de ventrículos.
Antecedentes familiares	+ (1º Angelman)	+ retraso mental	-	-
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Cesárea por sufrimiento fetal
Embarazo			Sin alteraciones	Sin alteraciones
Dismorfismos	No	Sí	Sí	Sí
Malformaciones				
Retraso mental	Medio	Grave	Medio	Grave
Lenguaje	No ausente	Ausente	Ausente	No ausente
Hipotonía				
Ataxia	No	Sí al inicio y en última visita	Sí al inicio	Sí al inicio
Otras alteraciones neurológicas		Microcefalia al inicio y en la última visita	Microcefalia al inicio y en la última visita. Alteraciones del sueño	Alteraciones del sueño
Alteraciones psiquiátricas				
EEG intercrítico	PO generalizada degradada irregular	Focal orgánico.	Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular

Nombre (pacientes Angelman)	ZJ	EP	DE	FJ
F. Nacimiento	08/01/2011	29/01/1999	01/09/1998	27/06/1995
Sexo	F	M	F	F
Cariotipo	Microdel. Test metilac +	Del 15q11-q13, test metilac +	Del 15q11-q13	Microdelección
Edad 1ª crisis (meses)	10	15	8	13
Tipo 1ª crisis	AA con mioclonías	Caída de la cabeza y revulsión ocular	AA	Crisis con fiebre y EEG de status
Evolución de las crisis	AA	SMM con 3 a y 3m	SMM con 11m. Con 1 a 10m AA. Crisis con la fiebre	Crisis con la fiebre con 11m. SMM con 20m
Edad última visita	1 a 6m	5 a 8m	2 a 4m	2 a 10m
Crisis última visita	Sí	Sí	Sí	Sí
Duración seguimiento	8m	4 a 5m	1 a 3m	1 a 11m
Edad última crisis	Seguía con crisis	Seguía con crisis	Seguía con crisis	Seguía con crisis
RX	RMN (10m): sin alteraciones	RMN (9m): alteración SB periventricular + dilatación de los ventrículos; RMN (13m): dilatación de los ventrículos + reducción del volumen cerebral	RMN (1 a 7m): ventriculomegalia (III-VL), atrofia cortical bilateral, reducción SB supratentorial, adelgazamiento cuerpo calloso; TC (1 a 7m): ventriculomegalia supratentorial frontal.	RMN (11m): sin alteraciones
Antecedentes familiares	-		+ para epilepsia 1º	-
Parto	Sin alteraciones		Cesárea	Cesárea por sufrimiento fetal.
Embarazo	Sin alteraciones		VPA, alteración del flujo placentario, oligohidramnios.	Gestosis
Dismorfismos	No	Sí	No	Sí
Malformaciones				
Retraso mental	Grave	Grave	Grave	Grave
Lenguaje	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotonía				
Ataxia	Sí, al inicio y en la última visita	Sí, al inicio y en la última visita	Sí, al inicio	Sí, al inicio y en la última visita
Otras alteraciones neurológicas			Alteraciones del sueño	Microcefalia en la última visita
Alteraciones psiquiátricas				
EEG intercrítico	PO generalizada degradada irregular	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria.	Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria.	PO generalizada degradada irregular

Nombre (pacientes Angelman)	DCN	DRA	CF	FT
F. Nacimiento	23/02/1991	02/10/1990	15/08/1990	23/01/2001
Sexo	F	M	M	M
Cariotipo	Del 15q11-q12	Test de metilación +	Del o DU	Microdel; test de metilación+
Edad 1ª crisis (meses)	20	3	11	23
Tipo 1ª crisis	SMM que cedió en 2m	Convulsiones con la fiebre en racimos	SMM que cedió en 20 días	Convulsiones con la fiebre
Evolución de las crisis	Con 2 a 8m SMM. AA	1 a 6m: convulsiones con la fiebre; 1 a 9m: SMM ; 5 a 6m: status de AA; 5ª 9m: SMM (crisis mioclónicas-atónicas + caída de la cabeza): desde 1997: 1 status de ausencias/AA	3 a 8m y 5 a 10m: crisis con la fiebre; 6 a 6m: Status; 7 a 6m: salva de crisis parciales; 9 a 4m: AA	2 a: convulsiones con la fiebre; 3 a 4m: clonías del hemicuerpo izdo; 3 a 3m: crisis parciales complejas con la fiebre.
Edad última visita	5 a 3m	15 a 5m	17 a 1m	6 a 8m
Crisis última visita	No	Sí	No	No
Duración seguimiento	3 a 7m	15 a 2m	16 a 2m	4 a 9m
Edad última crisis	2 a 8m	15 a 5m	7 a 8m	3 a 6m
RX	RMN y TC (1 a 3m): dilatación de los ventrículos	RMN (5 a 9m): ventrículo izdo > dcho	TC: dilatación de espacios de la base, aumento de ventrículos.	RMN (16m): sin alteraciones
Antecedentes familiares	-			-
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Cesárea por sufrimiento fetal
Embarazo	Sin alteraciones	Contracciones uterinas + gripe	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Dismorfismos	Sí	Sí	Sí	No
Malformaciones				
Retraso mental	Medio	Medio	Grave	Medio
Lenguaje	Ausente	No ausente	No ausente	Ausente
Hipotonía				
Ataxia	Sí en la última visita	Sí en la primera y en la última visita	Sí en la primera visita	No
Otras alteraciones neurológicas	Microcefalia en la última visita		Alteraciones del sueño	Alteraciones del sueño
Alteraciones psiquiátricas				
EEG intercrítico	Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria.	Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular	Focal orgánico. Focal con generalización secundaria.

Nombre (pacientes Angelman)	BR	CHE	CE
F. Nacimiento	31/12/1990	16/11/1978	03/01/1991
Sexo	M	M	M
Cariotipo	Del 15q11-q12	delección	Del 15q11-q13
Edad 1ª crisis (meses)	1	19	34
Tipo 1ª crisis	SMM	Crisis generalizada con la fiebre durante 3 meses seguido de AA	SMM con la fiebre
Evolución de las crisis	3 a 8m: crisis parcial motora con la fiebre. AA	'82: crisis con la fiebre; '84: crisis con la fiebre y después AA; '85: crisis clónica; '89: AA + mioclonías masivas, y después crisis clónicas hasta '06.	3 a 5m: crisis convulsiva acinética; 5 a 4m: AA durante 2m; 6 a: crisis convulsivas con la fiebre; 6 a 3m: AA; 14 a 2m: AA; 1 a 4m: crisis aislada
Edad última visita	3 a 10m	28 a 5m	17 a 4m
Crisis última visita	Sí	No	No
Duración seguimiento	3 a 9m	26 a 10m	14 a 6m
Edad última crisis	Aún tenía crisis	27 a	16 a 3m
RX	RMN (1 a 2m): alteración SB periventricular + aumento de VL y III	TC (1 a 10m): dilatación VL, espacios subaracnoideos y cisternas silvianas	TC (2m): sin alteraciones; RMN (18m): asimetría ventricular izdo>dcho
Antecedentes familiares	-		
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Cesárea por PROM
Embarazo	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Amenaza de aborto
Dismorfismos	Sí	Sí	No
Malformaciones			
Retraso mental	Grave	Grave	Grave
Lenguaje	Ausente	Ausente	No ausente
Hipotonía			
Ataxia	Sí al inicio	Sí al inicio y en la última visita	Sí al inicio
Otras alteraciones neurológicas	Microcefalia al inicio y en la última visita	Microcefalia al inicio y en la última visita	Microcefalia en la última visita. Alteraciones del sueño.
Alteraciones psiquiátricas			
EEG intercrítico	Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular	No datos	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria.

3.- SINDROME DE DOWN

Casuística

De la muestra inicial de la que partíamos con 33 pacientes con información suficiente, se excluyeron 21 casos según los criterios de selección ya mencionados en el apartado de material y métodos, y también se excluyeron aquellos que habían presentado crisis epilépticas en relación o como consecuencia de su patología cardiovascular, por ejemplo, en relación a la cirugía para corregir una malformación cardíaca, o casos de infarto cerebral por embolismo en relación con una malformación cardíaca o a la cirugía para corregirla, entre otros, de manera que los casos que se incluyeron en el estudio más detallado fueron aquellos que no tuvieron relación con otra causa añadida a la trisomía 21.

Como se puede ver en la Tabla 2, nuestra muestra de pacientes diagnosticados de S. Down está constituida por 12 pacientes, de los cuales 3 son de sexo femenino (25%) y 9 del sexo masculino (75%).

Tipo de alteración cromosómica

En los 12 pacientes estaba presente una trisomía del cromosoma 21, pero en un paciente (MMT) además se asoció una inversión pericéntrica del cromosoma Y. En algunos pacientes, como se observa en la Tabla 3 del anexo, se cuenta con los datos detallados del cariotipo, mientras que en otros pacientes sólo sabemos que el cariotipo era de síndrome de Down.

Crisis epilépticas

Si analizamos la edad de inicio de las crisis (gráfica 9), vemos que fue en todos los casos antes del primer año de vida, salvo en el caso de MMT, que tuvo un inicio de las crisis a los 30 meses de edad, y que si nos fijamos en el cariotipo (Tabla 3 del anexo), es el único caso que además de presentar la trisomía 21 asoció una inversión pericéntrica del cromosoma Y, también encontrada en el padre del paciente. La edad media de inicio de las crisis fue de 9 meses (rango entre 5 meses y 30 meses de edad)

Analizando en cuántos pacientes tenemos informes de trazados EEG o Vídeo-EEG en los que se llegaron a registrar crisis, vemos que se llegaron a registrar crisis en 9 de los 12 pacientes (75%), por lo que en pacientes diagnosticados de S. Down en los que se sospecha que presentan crisis, los estudios EEG y Vídeo-EEG resultan de gran utilidad para diagnosticar con mayor precisión el tipo de crisis epilépticas que presentan y la respuesta al tratamiento.

En cuanto al tipo de crisis epilépticas de inicio, según se puede ver en la tabla 5 pág X y en la gráfica 10, en 7 casos las crisis de inicio fueron los espasmos epilépticos (los pacientes: MSM, DA, CEM, SE, PVL, PL y BMR). En 3 casos las crisis que se observaron al inicio fueron de tipo tónico (en los pacientes: ZS, CT y BRA). En el caso de CAL las crisis registradas al inicio fueron de tipo parcial, y en el caso de MMT fue un inicio en el que se describen crisis mioclónicas y atónicas, haciendo referencia a un posible síndrome de Lennox-Gastaut.

En relación con la evolución, el caso más dramático fue el de MMT que, a pesar de ser el caso de inicio, o quizás diagnóstico más tardío, presentó una gran cantidad de tipos de crisis diversas, muy frecuentes y con mala respuesta al tratamiento, falleciendo a los 14 años de una parada cardíaca.

Por los datos obtenidos de las historias clínicas resumidos en la tabla 5, se vio que en los casos que tuvieron un inicio con crisis de espasmos, la evolución fue variable, aunque hay que tener en cuenta que el tiempo de seguimiento no fue uniforme. En el caso de MSM seguía con crisis de diversos tipos a los 17 años de edad, así como DA a los 2 años y 9 meses de edad y BRA con 1 año y 4 meses de edad. En el caso de PVL que tuvo crisis de tipo espasmos como única manifestación crítica, seguía con los espasmos con 1 año y 2 meses de edad. En los casos de CEM, SE y PL, ya no presentaban crisis en la última visita a los 16 años, 2 años y medio y 3 años respectivamente, con buena respuesta al tratamiento. En el caso de BMR en la última visita con 11 meses aún presentaba crisis, pero eran de tipo parciales, ya no se observaban espasmos.

En el caso de BRA, al inicio del cuadro presentaba crisis parciales tónicas de inicio centrottemporal izquierdo con generalización secundaria y además espasmos epilépticos, y continuaba con crisis de diversos tipos a la edad de 1 año y 4 meses. ZS tuvo un inicio de crisis de tipo tónico, pero en la evolución también presentó espasmos epilépticos, y la respuesta al tratamiento fue buena, no presentando crisis a los 2 años de edad. En el caso de CAL que presentó crisis parciales al inicio y de ZS que presentó crisis tónicas al inicio, la respuesta al tratamiento fue buena, y ya no presentaban crisis con 12 años y 2 años de edad respectivamente. En el caso de CT las crisis de inicio fueron de tipo tónico en extensión, y seguía con crisis a los 4 años y medio.

En resumen, en 5 de los pacientes se observó una buena respuesta al tratamiento, mientras 6 de ellos aún seguían con crisis en la última visita, y 1 paciente falleció por parada cardíaca. En los casos de S. Down con espasmos e hipsarritmia que no han respondido al primer tratamiento de corticoides, el cuadro se mantuvo sin cambios y farmacorresistente por muchos años, con una gravísima afectación cognitiva y motora. Sin embargo, en los casos con crisis mioclónicas de tipo de espasmos breves en serie, la respuesta al tratamiento precoz fue generalmente buena y se mantuvo en el tiempo. En el S. Down por tanto, la epilepsia no contribuye al diagnóstico, que se fundamenta esencialmente en los dismorfismos, pero puede tener un significado pronóstico en función del cuadro electro-clínico de inicio.

En la gráfica 11, se esquematizan los tipos de crisis epilépticas que se describieron en el conjunto de los pacientes diagnosticados de síndrome de Down durante su evolución, observándose que el 75% de los pacientes de nuestra muestra (9/12) presentaron espasmos epilépticos durante el seguimiento, y las crisis mioclónicas se describieron en un 50% de casos. Las ausencias atípicas, las mioclonías masivas y las crisis tónicas se observaron en un 42% de pacientes (5/12). Las crisis atónicas, el estado de mal epiléptico de crisis de ausencias atípicas, las ausencias mioclónicas, las crisis tónico-clónicas generalizadas y las crisis parciales con generalización secundaria se observaron en un 17% de pacientes (2/12), y las crisis con la fiebre, crisis “a mínima”, el estado de mal mioclónico y las crisis parciales se observaron en un 8% de casos (1/12). No se registraron durante el seguimiento de los pacientes crisis de ausencias con punta-onda a 3 c/s, ni estado de mal epiléptico focal, ni estado de mal epiléptico de CTCG.

Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG

La actividad de fondo (Tabla 5), se muestra alterada en los primeros estudios EEG en todos los pacientes, sobre todo en los casos en los que el cuadro epiléptico comenzó con espasmos epilépticos, y en MMT, que aunque comenzó con crisis mioclónicas y atónicas se describe el cuadro como de tipo Lennox-Gastaut. En los pacientes en los que tenemos descrita la actividad EEG durante el sueño, se indica un incremento de las anomalías epileptiformes durante el mismo (MSM, DA, CAL, CT, PL, BRA). Se observa también que la actividad de fondo se llega a normalizar en los casos con buena respuesta al tratamiento de los que tenemos este dato (CEM, CAL, CT, PVL, PL, BMR)

En la gráfica 12 se exponen los tipos de trazados EEG intercríticos que se registraron en los pacientes con síndrome de Down a lo largo de su seguimiento. Los porcentajes están calculados en base a 11 pacientes ya que no tenemos los datos del paciente ZS. Como se puede ver en la citada gráfica, el trazado EEG intercrítico más prevalente fue el de punta-onda generalizada degradada irregular, que se observó en un 54% de los pacientes (6/11). En un 45% de casos (5/11) se observaron anomalías focales/multifocales que orientaban a una alteración orgánica. En un 27% de casos (3/11) se llegó a registrar un trazado de verdadera hirsarritmia, porque no en todos los casos en los que se describieron crisis de tipo espasmo se llegó a registrar el trazado de hirsarritmia, y en algunos casos se acompañaba de paroxismos de punta-onda generalizada degradada irregular. En un 27% de casos se describieron alteraciones focales/multifocales que orientaban a una alteración funcional, y finalmente, en un 9% de casos (1/11) se registraron anomalías focales con tendencia a la generalización secundaria, y en un caso no se registraron anomalías epileptiformes en los estudios EEG intercríticos.

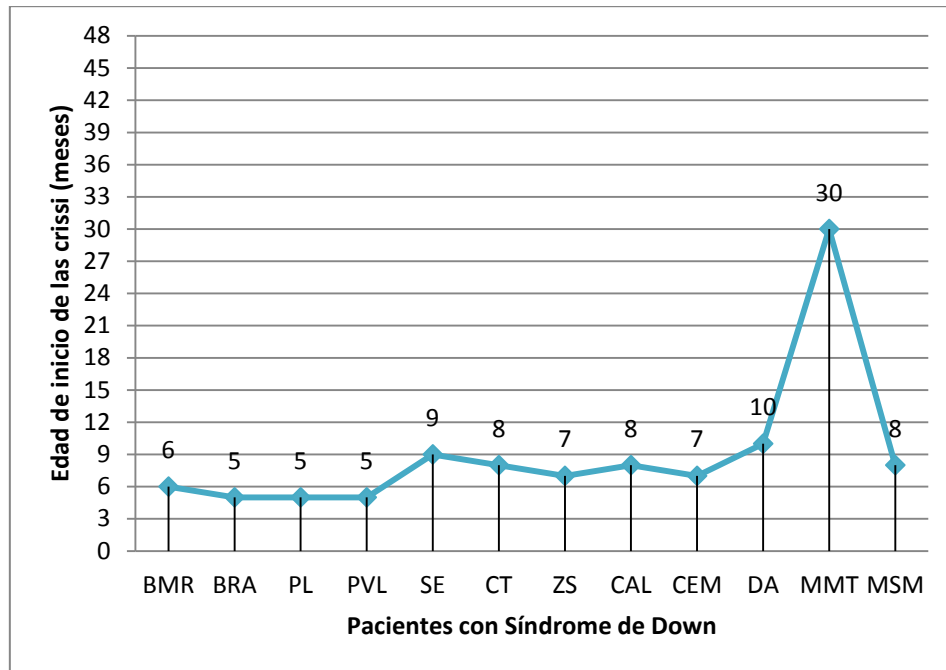
Otros datos generales del cuadro neurológico

- Crisis registradas: tenemos el dato de si se registraron crisis epilépticas mediante los trazados EEG o Vídeo-EEG en todos los pacientes de este grupo, registrándose crisis en 9 de los 12 casos (75%), lo cual indica que cuando estos pacientes presentan crisis, éstas son lo suficientemente frecuentes como para llegar a ser registradas mediante los estudios EEG habituales, siendo por tanto un estudio que resulta muy útil en estos

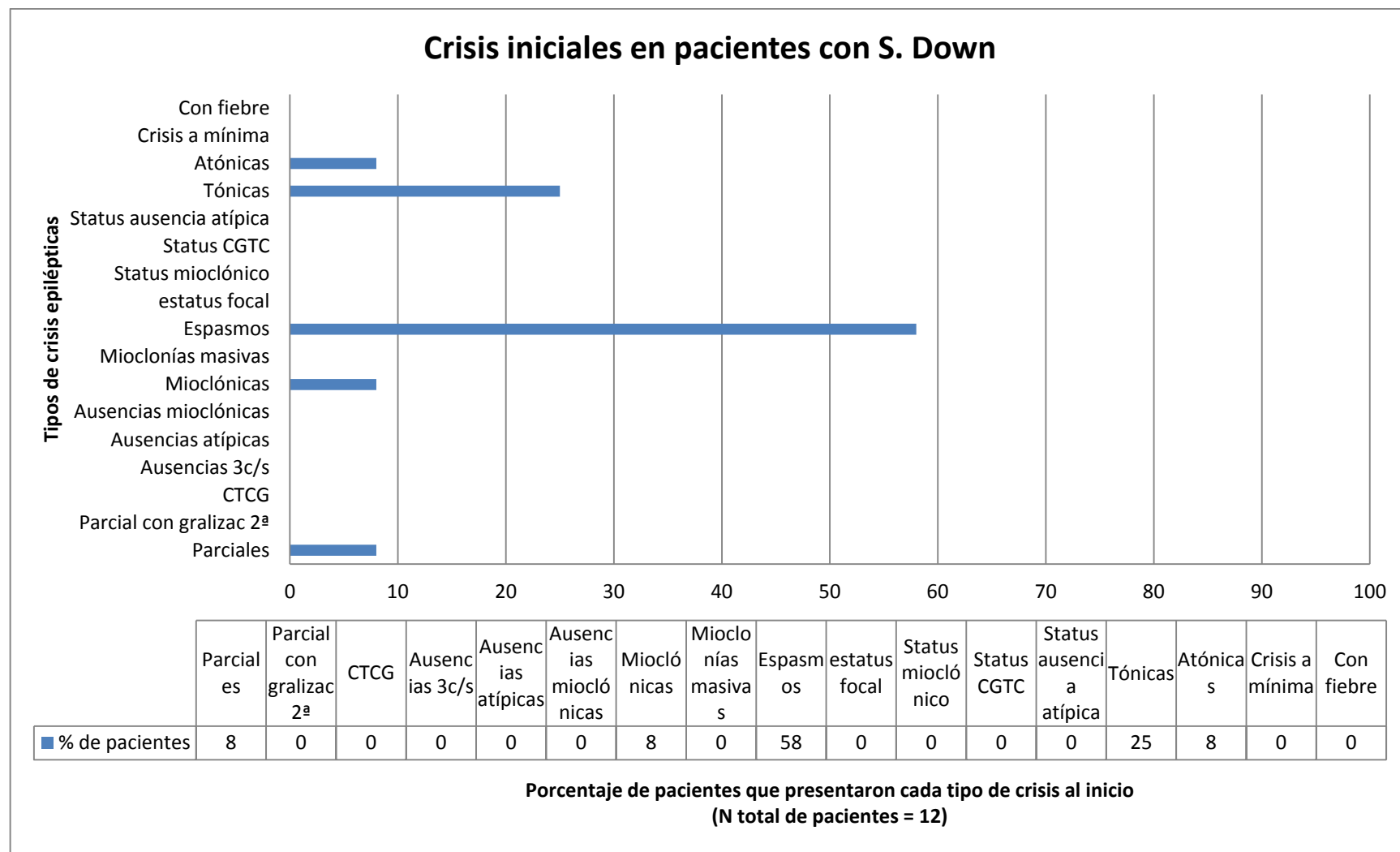
pacientes para su diagnóstico, mejor valoración y seguimiento de la respuesta a los tratamientos antiepilépticos.

- Alteraciones radiológicas: tenemos este dato en 9 de los 12 pacientes, y se observaron anomalías radiológicas de tipo estructural en 2 de los 9 casos (22%) en BRA y PL. Se pueden ver más detalles en la tabla 5.
- Dismorfismos: sólo teníamos el dato especificado de la presencia de dismorfismos en 6 de los 12 pacientes, presentando dismorfismos todos ellos. Lo más probable es que los 12 pacientes tuvieran dismorfismos, pero en los casos en los que no se encontró este dato especificado en la historia clínica no se han incluido en este análisis.
- Déficit cognitivo: tenemos este dato de 10 de los 12 pacientes. Los 10 pacientes presentaron déficit cognitivo, siendo de grado medio-grave en 9 casos, y sólo de grado leve en 1 caso.
- Alteraciones del lenguaje: no se observó ausencia del lenguaje en ningún caso, y se describieron déficits del lenguaje en 4 de los 12 pacientes (33%).
- Alteraciones motoras: llama la atención que dentro de las alteraciones motoras, se describió la hipotonía en 8 de los 12 casos (67%). La tetraparesia hipotónico-distónica se describió sólo en 1 caso (8%), mientras que no se describieron casos con hipertonía, distonía o ataxia.
- Se registró una encefalopatía epiléptica en 9 de los 12 pacientes (75%). Se puede ver en la tabla 5 en qué pacientes se especificó este dato en algún momento del seguimiento de estos pacientes.

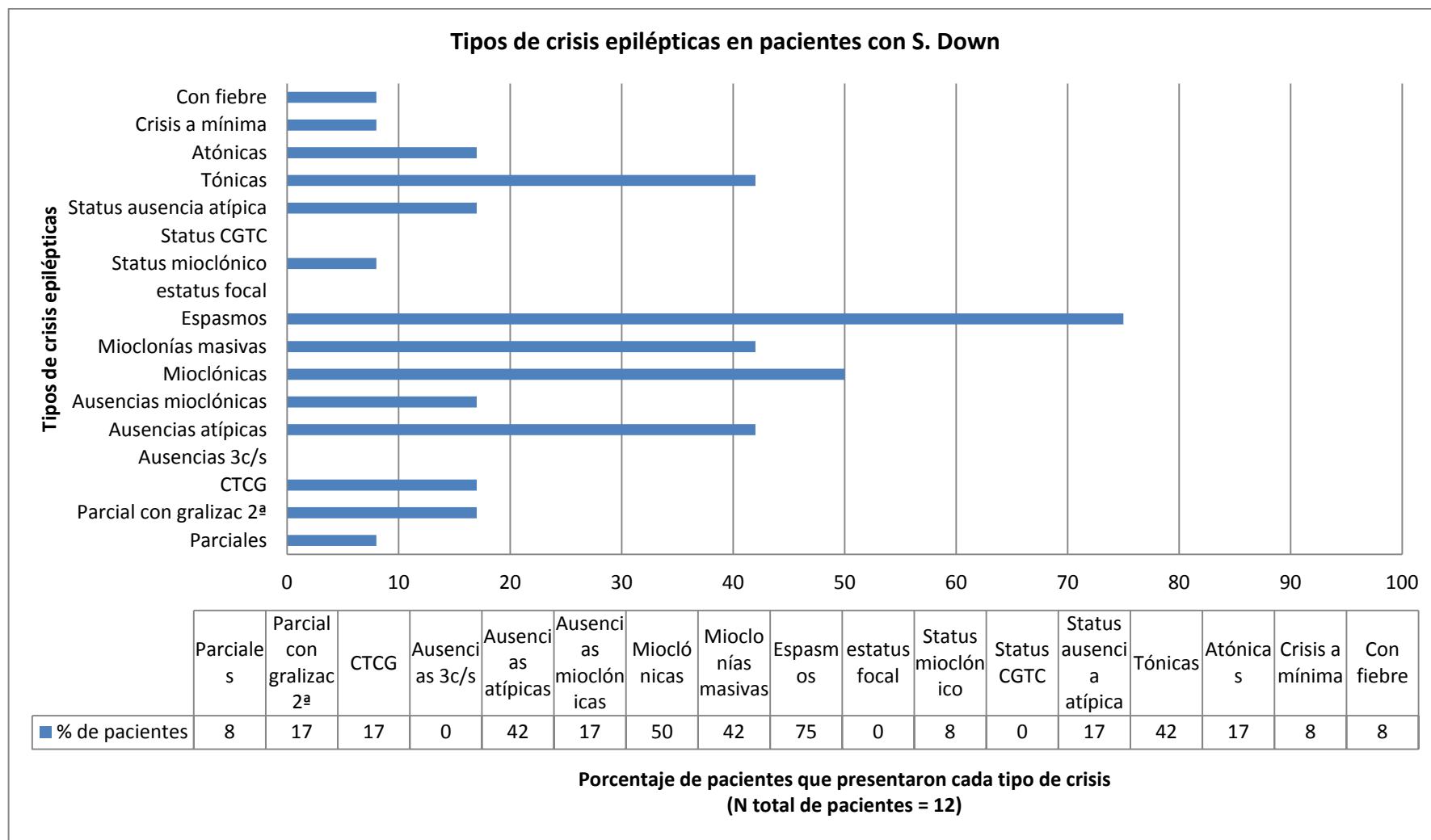
GRÁFICAS



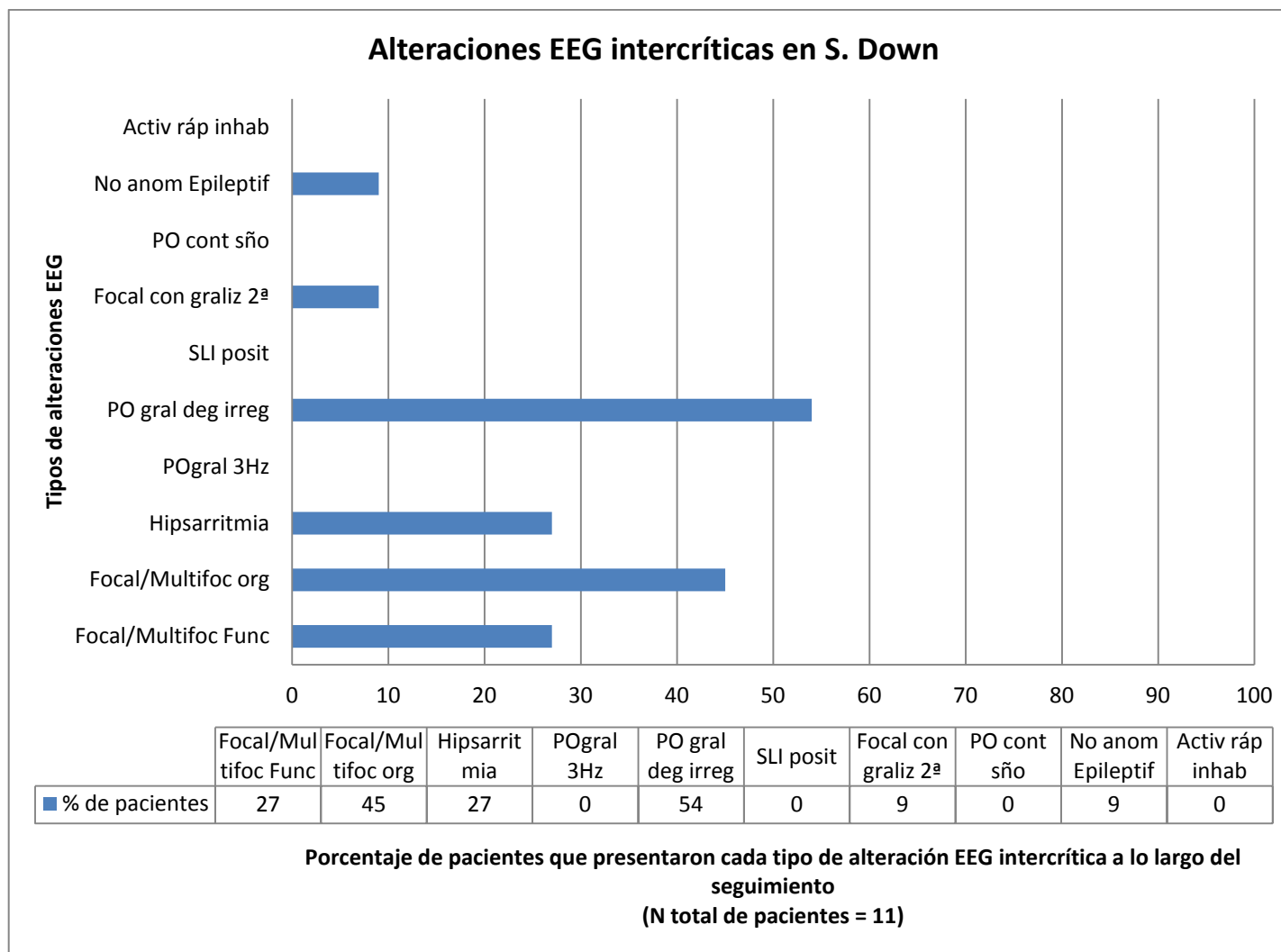
Gráfica 9.- Edad de inicio de las crisis en los pacientes diagnosticados de S. Down. (eje horizontal: iniciales de los pacientes; eje vertical: edad de inicio de las crisis en cada paciente expresado en meses)



Gráfica 10.- Tipos de crisis epilépticas descritas en los pacientes diagnosticados de S. Down al inicio del cuadro epiléptico. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 11.- Tipos de crisis epilépticas descritas en los pacientes diagnosticados de S. Down a lo largo del seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 12.- Alteraciones EEG intercríticas en pacientes diagnosticados de S. Down registradas durante su seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de alteración EEG intercrítica; eje vertical: tipos de alteraciones EEG intercríticas)

Tabla 5.- Tablas de síntesis de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de S. Down.

Nombre (pacientes Down)	BMR	BRA	PL	PVL
F. Nacimiento	22/12/1996	16/12/2000	15/10/2003	30/08/1999
Sexo	F	M	M	M
Cariotipo	47,XX+21	47,XY+21	47,XY+21	47,XY+21 libre
Edad 1ª crisis (meses)	6	5	1m, con 5m West	4-5m
Tipo 1ª crisis	Espasmos en flexión	Crisis parciales tónicas de inicio centrottemporal izdo., con generalización 2ª + Espasmos	Espasmos	Espasmos
Evolución de las crisis		<ul style="list-style-type: none"> - Mioclonías masivas. - Crisis tónicas. - West con espasmos. - Crisis parciales con base orgánica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mioclonías - Mioclonía masiva. - AA. Ausencias mioclónicas. - Ausencias atípicas subentrantes, estado de mal epiléptico de AA y estado de mal mioclónico subcontinuo. 	
Edad última visita	11m	1 a 4m	3 a	1 a 2m
Crisis última visita	Sí	Sí	No	Sí
Duración seguimiento	3m	11m	2 a 11m	1 a 2m
Edad última crisis			1 a 6m	
RX	RMN: normal	RMN: cuerpo calloso sutil. Aumento del espacio subaracnoideo, sobre todo en regiones frontales y temporales.	RMN: leve retardo de mielinización de la sustancia blanca. Leve simplificación de las circunvoluciones frontales y operculares, sobre todo a la izda. Leve hipoplasia del vermis y de los hemisferio cerebelosos.	Eco durante el embarazo: sin alteraciones.
Antecedentes familiares	-		+ Abuela materna con epilepsia.	-
Parto	Cesárea por presentación podálica	Cianosis en el nacimiento	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Embarazo	Amenaza de aborto al 5º mes		Sin alteraciones	Amenaza de aborto en el 3º m
Dismorfismos		Sí	Sí	Sí
Malformaciones		Sí	Sí	
Retraso mental	Medio-grave	Grave	Grave	Medio
Lenguaje				Retraso
Hipotonía	Sí	Sí	Sí	Sí
Ataxia				
Otras alteraciones neurológicas	Encefalopatía temporal	Encefalopatía	Encefalopatía. Tetraparesia hipotónico-distónica	
Alteraciones psiquiátricas		No	No	No

EEG intercrítico	Hipsarritmia. PO generalizada degradada irregular. -P-PO difusa a veces + en regs posts. P-PPO difusa a veces + dcha y a veces + izdo, pseudoperiódico. AF +/-N.	Hipsarritmia focal. Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Actividad de fondo alterada. Anomalías epileptiformes en vigilia y sueño - Anomalías focales con tendencia a la difusión. Ausencia de organización de la AF y ritmos fisiológicos. Anomalías epileptiformes en vigilia y sueño. PO y PO degradada con PP + rápida entremezclada difusa. P y PPO rápida mezclada con P y PP rápida en región P-T-O izdo. Anomalías multifocales, más sobre la región T-O izda.	Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Las anomalías paroxísticas aumentaban en sueño. La actividad de fondo estaba muy alterada al principio, pero conforme fueron desapareciendo las crisis se fue normalizando en vigilia y sueño.	Hipsarritmia al principio, y luego actividad de fondo más o menos normal en vigilia y sueño. Multifocal orgánico. Focal funcional.
EEG crítico	No EEG s críticos	-Espasmos. Actividad crítica tónica precedida de una anticipación eléctrica O-T izda. Hipsarritmia focal. Mioclonía masiva con PPO bilateral y sincrónica pero más evidente en hemisferio izdo.	-Espasmos: POL amplia, degradada, con P entremezcladas que predominan en hemisferio izdo, difuso en los dos hemisferios y sincrónico, con mioclonías. En sueño predominan las secuencias de PP rápida sincrónica en reg T de los dos hemisferios, con predominio en hemisf izdo. No crisis en sueño. POL de amplio voltaje asíncrona sobre los dos hemisferios, con P y PP rápida asociada, sobre todo en hemisferio izdo. Ausencias atípicas subentrantes.	- Hipsarritmia: actividad paroxística subcontinua multifocal inter e intrahemisférica. Mioclonía masiva dudosa. No registrados espasmos.

Nombre (pacientes Down)	SE	CT	ZS	CAL
F. Nacimiento	17/09/1991	15/01/1994	26/04/1980	03/06/1994
Sexo	F	M	M	M
Cariotipo	Down	47,XY+21	Down	Down
Edad 1ª crisis (meses)	9	8	7	8
Tipo 1ª crisis	Espasmos	Tónicas en extensión	Tónicas	Parciales
Evolución de las crisis		AA. Ausencias mioclónicas.	- Espasmos - CGTC - Crisis tónicas generalizadas al despertar y al dormirse. - Le llegan a desaparecer las crisis.	- Crisis con fiebre de hipotonía. - Crisis tónica parcial - Crisis de inicio parcial con desviación de la mirada y luego mioclonías palpebrales y de la ESD o ESI.
Edad última visita	2 a 6m	4 a 6m	2 a	12 a
Crisis última visita	No	Sí	No	No
Duración seguimiento	9m	4 a 6m	1 a 5m	11 a 4m
Edad última crisis	9m (tras un tratamiento con ACTH desaparecen los espasmos)		1 a 10m	12 a
RX		RMN: aumento del espacio subaracnoideo.		TC: discreta dilatación de los ventrículos laterales.
Antecedentes familiares		-		Familiar lejano del padre con epilepsia de inicio en edad adulta.
Parto	Cesárea por presentación podálica. Crisis de cianosis.	Cesárea.	Sin alteraciones	Cesárea por pre-eclampsia.
Embarazo	2 amenazas de aborto al 5º y 6º mes.	Pre-eclampsia. Diabetes gestacional.		
Dismorfismos	Sí	Sí		Sí
Malformaciones			Sí	Sí
Retraso mental	¿?	Medio	¿?	Leve
Lenguaje				Retraso leve
Hipotonía		Sí	Sí	
Ataxia				
Otras alteraciones neurológicas	Encefalopatía transitoria.		Encefalopatía transitoria	
Alteraciones psiquiátricas		Alteraciones comportamentales con frecuentes estereotipias.	Rasgos autistas, y a veces agresivo.	Tendencia al comportamiento agresivo-opositivo
EEG intercrítico	Hipsarritmia	Focal funcional. Actividad de fondo bastante adecuada. Las anomalías paroxísticas aparecen en sueño.	No datos	- Focal funcional. PO generalizada degradada irregular. Actividad de fondo adecuada. Las anomalías paroxísticas aumentan

				<p>durante el sueño.</p> <p>-AF N. En somnolencia y sueño aumentan las anomalías con PO en regs C bilats. En sueño P en reg P-O-T izda con tendencia a difundir al hemisferio contralat. En sueño P de peq-media amp aisladas en reg P-O-T izda. Más adelante se registró una AF N en W y sueño. En adormecimiento un paroxismo de PO degradada difusa.</p>
EEG crítico	Hipsarritmia			<p>-PO de gran amplitud, rítmicas, difusas en los dos hemisferios con elemento de P predominante en reg C izda. Registran una crisis generalizada con discreto predominio hemisférico izdo.</p>

Nombre (pacientes Down)	CEM	DA	MMT	MSM
F. Nacimiento	18/09/1984	26/02/1999	27/07/1982	27/09/1984
Sexo	F	M	M	M
Cariotipo	47,XX+21	Trisomía 21	47,XY+21 inv pericéntrica Y	Down
Edad 1ª crisis (meses)	7	10	2 a 6m	8
Tipo 1ª crisis	Espasmos	Espasmos y mioclonías	Crisis mioclónicas y atónicas	Espasmos
Evolución de las crisis	<p>-Crisis mioclónicas y mioclonías masivas con caída</p> <p>-Ausencias atípicas</p>	<p>- Crisis mioclónicas</p> <p>-Mioclonías masivas aisladas o en serie</p> <p>-Espasmos en flexión</p> <p>-Estado de mal epiléptico de AA con componente mioclónico</p> <p>- Ausencias atípicas</p> <p>-Crisis atónicas</p> <p>-Epilepsia generalizada sintomática.</p> <p>-Crisis tónicas.</p>	<p>-Crisis tónica a “minima”</p> <p>-Lennox-Gastaut</p> <p>-Crisis de caída.</p> <p>-Crisis mioclónica con posible componente focal.</p> <p>-Crisis tónica con caída.</p> <p>-Ausencias atípicas</p> <p>-CGTC</p> <p>-Crisis atónicas.</p> <p>-Muy farmacorresistente</p> <p>-Se murió con unos 14 años por parada cardio-respiratoria.</p>	<p>-Epilepsia parcial con generalización 2ª</p> <p>-Encefalopatía epiléptica.</p> <p>-Crisis tónica</p> <p>-Lennox-Gastaut</p> <p>-Crisis clónica</p> <p>-Espasmos</p> <p>-Crisis mioclónicas y mioclonías masivas</p>
Edad última visita	16 a	2 a 9m	14 a	17 a
Crisis última visita	No	Sí	Sí	Sí
Duración seguimiento	15 a 5m	1 a 11m	11 a 6m	16 a 4m

Edad última crisis	3 a 7m		Falleció con 14 a por parada cardíaca	
RX		RMN: sistema ventricular modestamente ampliado a nivel del tercer ventrículo y ventrículos laterales. Modesto aumento de las cisturas silvianas.	TC: aumento de la cisterna magna. Ventrículos levemente dilatados. Alteraciones focales del parénquima cerebral.	TC: sin alteraciones significativas
Antecedentes familiares	-	-	-	
Parto	Cianosis por insuficiencia respiratoria	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Prematuridad 36 sem
Embarazo	Amenaza de aborto al 3º m	Amenaza de aborto al 3º y 4º meses y polihidramnios en el último mes.	Sin alteraciones	Polihidramnios al 5º mes
Dismorfismos				
Malformaciones		Sí		
Retraso mental	Grave	Grave	Grave	Grave
Lenguaje				Importante retraso
Hipotonía		Sí		Sí
Ataxia				
Otras alteraciones neurológicas	Encefalopatía transitoria	Encefalopatía	Encefalopatía	Encefalopatía. Similar a Lennox-Gastaut
Alteraciones psiquiátricas			Rasgos autistas	
EEG intercrítico	No anomalías epileptiformes.	- Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria. Actividad de fondo alterada. Aumento de las anomalías paroxísticas en sueño. Actividad de fondo alterada. Aumento de las anomalías paroxísticas en sueño.	Multifocal orgánico. Actividad de fondo muy alterada.	Focal funcional. PO generalizada degradada irregular. Actividad de fondo muy alterada. Aumento de las anomalías paroxísticas durante el sueño y a veces son subcontinuas. - Actividad irritativa indep P-O dcha y F-T izda. P esporádicas en reg T-O izda.
EEG crítico	- Crisis registradas pero los informes son de 1988.	-Datos fuera de la tabla *	- Crisis tónica a mínima con numerosas anomalías multifocales de PO degradada, independiente en reg F-T de los dos hemisfs. - Lennox-Gastaut: EEG no reactivo con paroxismos difusos de POL a 2-2'5 Hz de alto voltaje.	-Crítico: 05/1985 crisis reg en sño.. PL y POL degradada, independientes en regs C-T de los dos hemisfs. POL degradada difusa con predominio en regs ants.a veces asociado a clonías palpebrales. Aumentan las anomalías en sño que se hacen subcontinuas. En fase II de sño

				PP rápida que parece asociarse a una crisis tónica generalizada. Encefalopatía epiléptica sugestivo de Lennox-Gastaut
--	--	--	--	---

Características más detalladas de los trazados EEG intercríticos en el paciente DA: -POL multifocales. P y PO continúa en regs posts de los dos hemisfs con tendencia a la difusión. PO más en reg post izda que difunden. P aislada en reg C bilat. POL difusa más en reg F-C izda y otras veces dcho. POL con P rápida mezclada hipervoltada asíncrona y subcontinua en reg F-C bilat. PO degradada difusa subcontinua muchas veces asíncrona en los dos hemisfs con P y PP rápida mezclada muchas veces asíncrona en regs F-C de los dos hemisfs. Con el sueño aumentan los paroxismos de PO difusa, con aumento del componente rápido en regs C. En REM P raras en reg C-T bilat de manera independiente. EN W P de peq amp en reg C bilat.

Características detalladas de los trazados EEG críticos en el paciente DA: PO y PPO generalizadas a veces con mioclonías palpebrales. PO más en regs posts y T bilats con tendencia a la difusión. PO degradada difusa, muchas veces asíncrona en los dos hemisfs con P y PP rápida asociada asociado a veces a mioclonías palpebrales. Espasmos. PO rápida independiente en regs posts de los dos hemisferios asociado a ausencias atípicas con componente mioclónico y mioclónico-inhibitorio en musculatura axial, y otras veces mioclonías palpebrales que llegan a configurar un estatus de ausencia. Ausencias atípicas con PPO rápida, degradada, difusa. Estado de ausencia con descarga continua de PO difusa con elemento de P y PP rápida sobre todo en regs posts, (incluso en sueño) asoc a clonías palpebrales y disminución del contacto. Crisis con atonía axial con PP rápida seguido de complejo lento difuso. Po y PPO degradada difusa, muchas veces asíncrona en los dos hemisfs, que a veces empieza en reg F-C izda. PP rápida rítmica difusa, de amplio voltaje, con predominio en regs posts del hemisf izdo. Las mioclonías parecen ser más abundantes cuando la descarga de PO es más rápida y más difusa. Crisis atónicas con PP rápida difusa seguida de OL degradada difusa. Actividad subcontinua de PO difusa y P y PP más en regs posts. Asoc a mioclonías en MMSS.

4.- SÍNDROME DEL CROMOSOMA 20 EN ANILLO

Casuística

Como se puede ver en la tabla 2, nuestra muestra está compuesta por 7 pacientes, todas ellas de sexo femenino, siendo todas de edad pediátrica menos una diagnosticada en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid que es adulta.

Tipo de alteración cromosómica

En la Tabla 6 se indica que todas las pacientes presentaron mosaicismo para el cromosoma 20 en anillo en distinta proporción, salvo GG que presentó el 100% de metafases analizadas con cromosoma 20 en anillo.

Tipos de crisis epilépticas

La edad de inicio de la primera manifestación crítica, como se puede ver en la tabla 6 y en la gráfica 14, estuvo entre los 4 años y 6 meses y los 9 años y 10 meses, con una edad media de inicio de unos 7 años y medio.

En este síndrome resulta también de interés el análisis de la edad de identificación del primer estado de mal epiléptico no convulsivo, ya que es muy frecuente en este síndrome, y de hecho se identificó en todas las pacientes de nuestra muestra. La edad de aparición del estado de mal epiléptico no convulsivo estuvo entre los 8 años y los 16 años y 2 meses, con una media de 11 años, aunque cabe destacar que en 3 casos el inicio fue en torno a los 9 años.

Analizando en cuántos casos se registraron crisis epilépticas mediante los estudios EEG y Vídeo-EEG, se vio que en todos los casos tenemos informes de crisis registradas, por lo que los estudios EEG, y especialmente los estudios Vídeo-EEG son de vital importancia en este síndrome para analizar, catalogar y seguir correctamente las crisis epilépticas y su respuesta al tratamiento antiepiléptico.

Las crisis epilépticas de inicio, como se pueden ver indicadas en la gráfica 14 y en la tabla 6, fueron de tipo Ausencias atípicas en un 57% de casos (4/7), y de tipo parcial, que por el trazado EEG parecían de origen bifrontal o de tipo parcial con difusión secundaria de las anomalías epileptiformes, pero sin llegar a hacer una CTCG

secundaria en un 43% de casos (3/7). En las figuras 21 a 44 se observan fragmentos de registros EEG en los que se ilustran crisis epilépticas de varias de las pacientes de nuestra muestra.

La evolución de las crisis epilépticas fue algo diferente en cada caso, pero se puede destacar que, todas las pacientes sufrieron uno o varios estados de mal epiléptico de ausencias atípicas, y todas presentaron a lo largo de su evolución crisis que por el trazado EEG orientaban a un origen parcial posiblemente bifrontal, como se puede ver reflejado en la gráfica 15. En las figuras 45 a 49 se pueden observar ejemplos del trazado EEG durante el estado de mal epiléptico no convulsivo.

Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG

Una característica de la actividad de fondo que se cumple en todas las pacientes incluidas en nuestro estudio es que en los períodos intercríticos la actividad de fondo muestra características normales, con una buena diferenciación topográfica y buena reactividad. En las figuras de la 50 a la 54 se pueden observar fragmentos que ilustran la actividad de fondo en varias pacientes en períodos intercríticos.

Las anomalías EEG intercríticas también son muy homogéneas, como se puede ver en la gráfica 16, mostrando en todos los casos una actividad lenta de morfología aguda en secuencias de duración variable con predominio en regiones bifrontales, y en 6 de los 7 casos también se registraron anomalías de PO generalizada degradada irregular. Para ver más detalles de la actividad EEG intercrítica, se puede ver en cada caso en la Tabla 6. En las figuras de la 55 a la 75 se pueden observar fragmentos de EEG que ilustran diversos tipos de anomalías EEG intercríticas.

En cuanto a los tipos de trazados EEG críticos que presentaron, fueron de bastante homogéneas entre los diferentes casos, pero con algunas características que no son muy habituales en otros tipos de epilepsias. Todas las pacientes sufrieron crisis que por el trazado EEG y algunas características clínicas sugerían un inicio bifrontal, con una actividad rápida reclutante difusa, pero de predominio frontal, que evoluciona a actividad theta difusa también de predominio bifrontal y luego una actividad delta difusa o de P-OL difusa aunque en muchos casos con mayor amplitud en regiones bifrontales (figs. 21 a 44). En la Tabla 6 se puede ver un resumen de algunas características de los trazados EEG críticos, y se ven más detalles en las figuras de EEG que se exponen a continuación.

FIGURAS EEG DE ALGUNAS DE LAS PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE S. R20 crisis

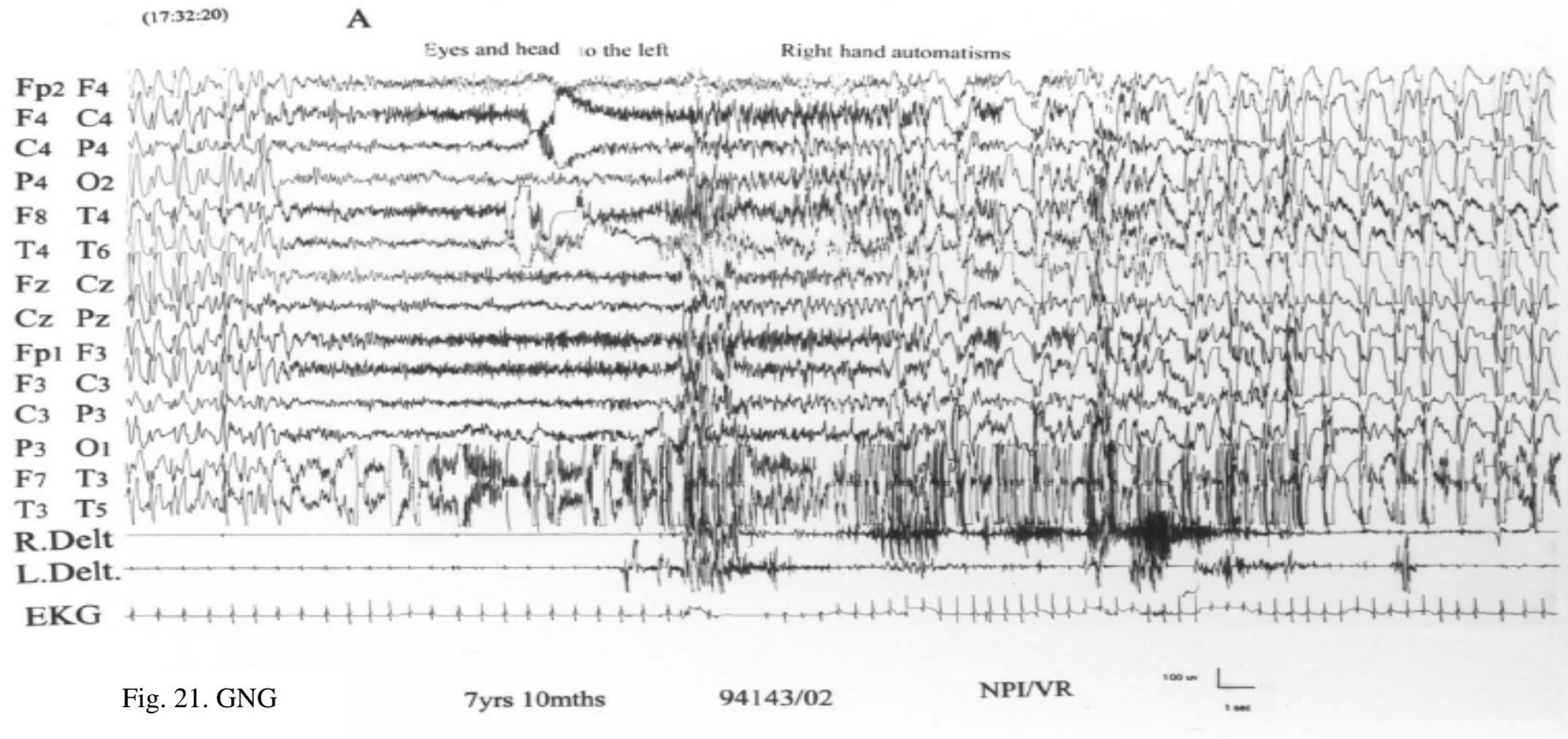
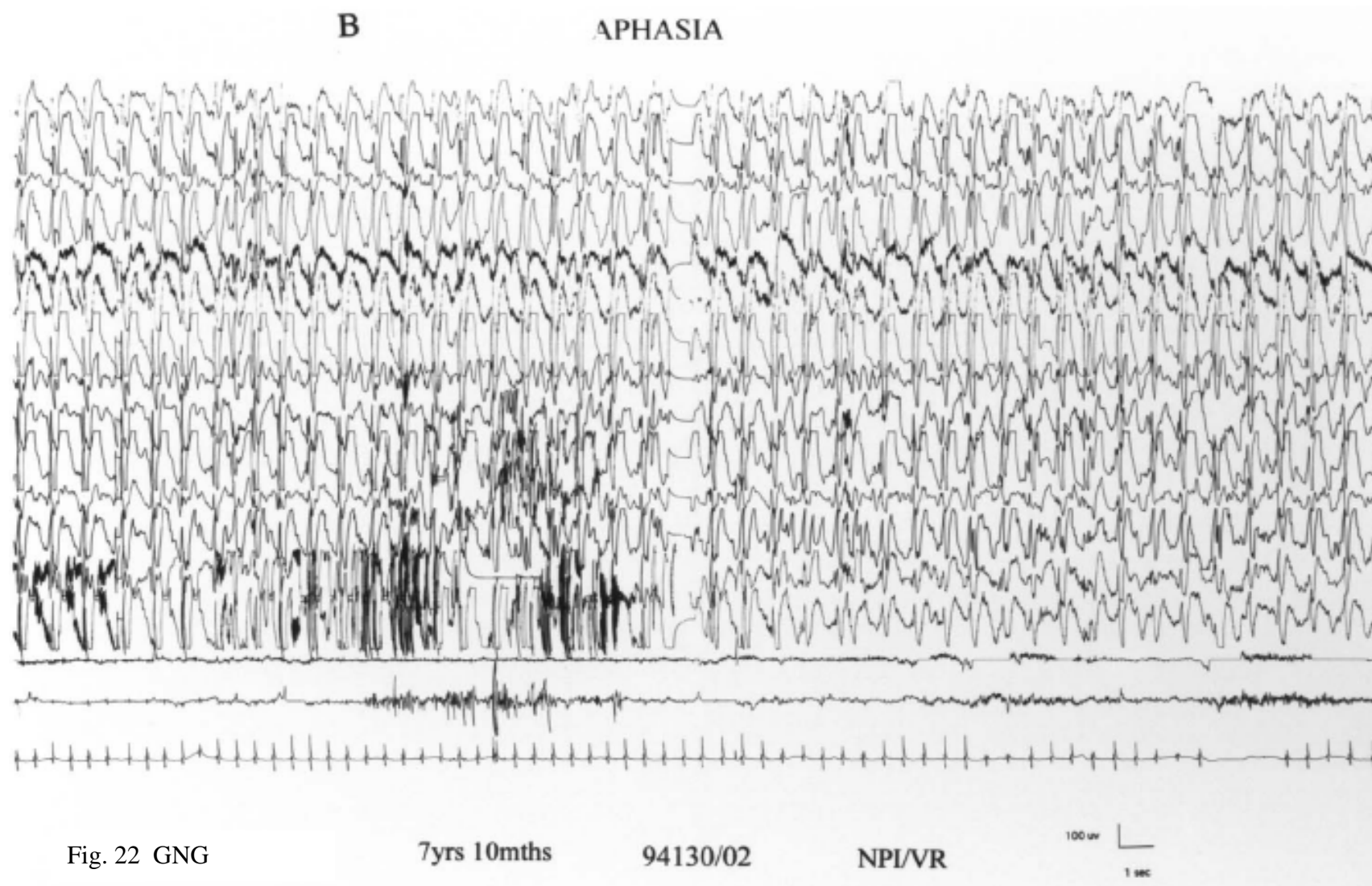


Fig. 21. GNG

Figs. 21. Caso de GNG: Se observa la presencia de un episodio crítico caracterizado en el plano EEG por una descarga de actividad rápida, difusa, clínicamente correlacionada con la fase tónica, con automatismos gestuales en extremidades superiores e inferiores (A), seguida de un trazado de POL a 2 c/s, de amplio voltaje, difuso, prevalente sobre la región fronto-parieto-temporal, en ocasiones correlacionada con mioclonías bilaterales en la cara y en las extremidades, junto con un estado de afasia (B).



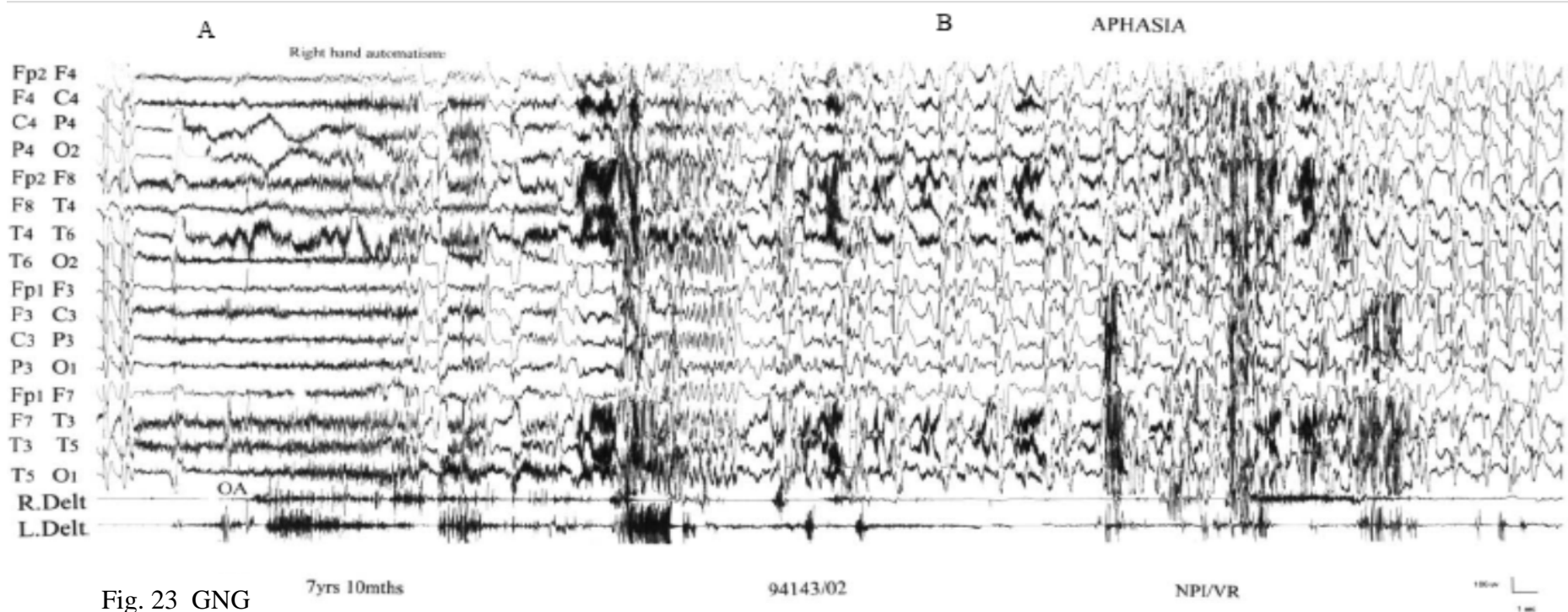


Fig. 23 GNG

Fig. 23. Caso de GNG: Se observa una manifestación crítica caracterizada desde el punto de vista eléctrico por la aparición de una actividad rápida, difusa (A), seguida de paroxismos de POL hipervoltados, rítmicos, difusos, correlacionado desde el punto de vista clínico a una afasia completa.

C 8' after seizure

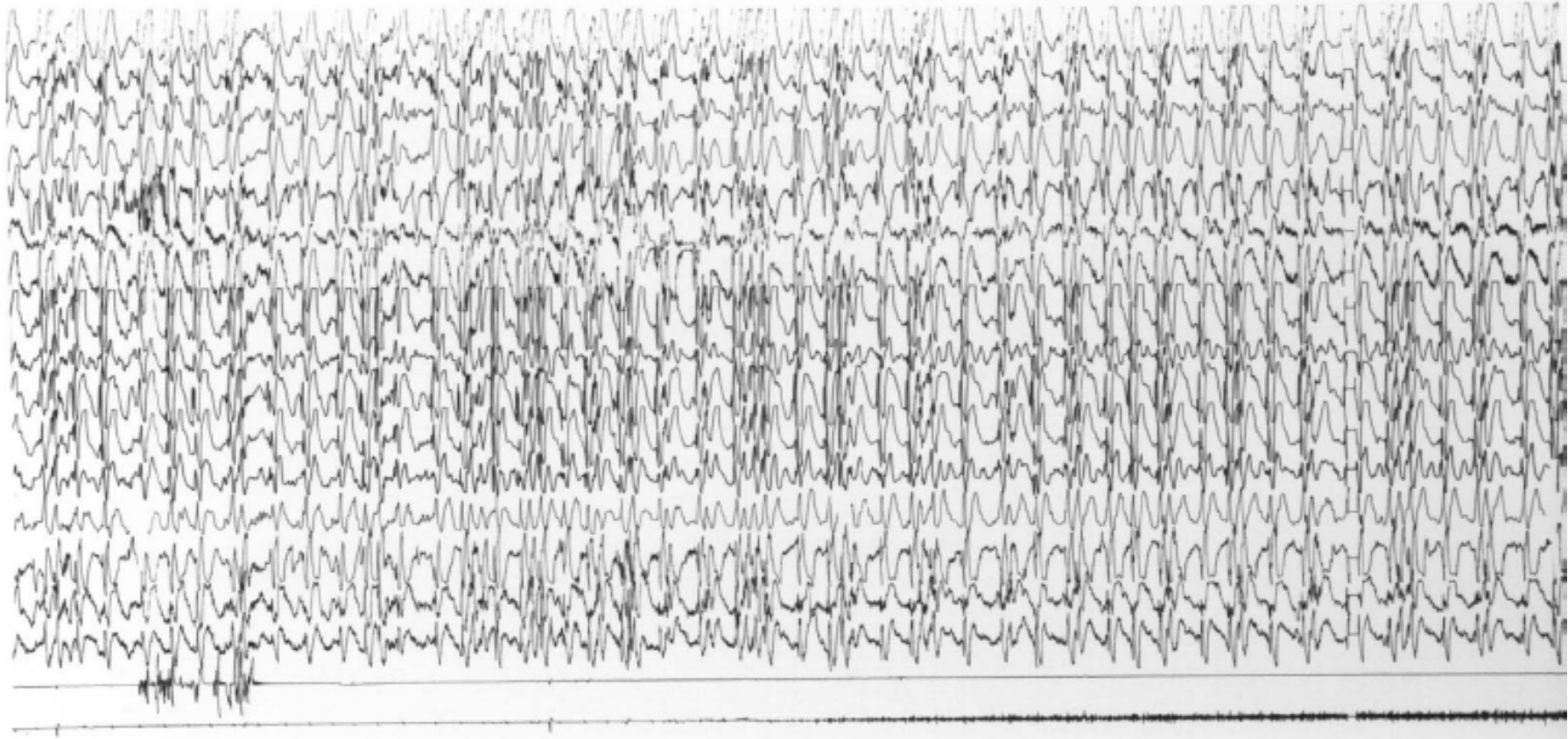


Fig. 24 GNG

7yrs 10mths

94143/02

NPI/VR

100 μ V
1 sec

D 1'after Diazepam ev



Fig. 25 GNG

7yrs 10mths

94143/02

NPI/VR

100 µV
1 sec

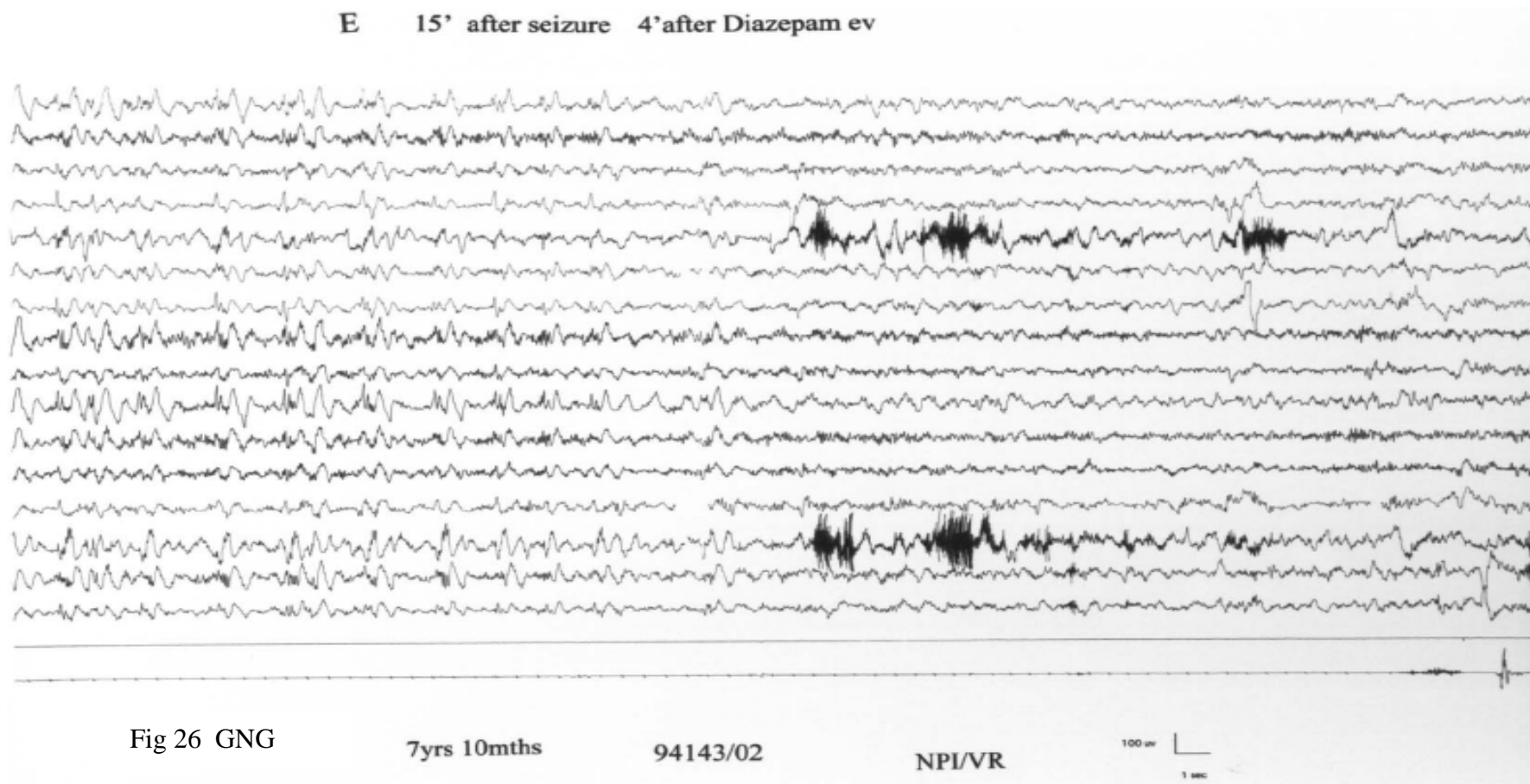


Fig. 24, 25 y 26. Caso de GNG: Se observa cómo la administración de 5 mg de Valium i.v. lleva a la fragmentación inicial de la actividad paroxística y a una delimitación de la misma a la región fronto-centro-temporal de los dos hemisferios (C) correlacionada clínicamente con la persistencia de la afasia, que cesa sólo tras varios minutos de la suministración del Valium, cuando el trazado EEG se ve modificado con aparición de actividad rápida, difusa, desaparición de los paroxismos difusos, persistencia de las ondas theta-delta difásicas prevalentemente sobre la región fronto-central del hemisferio izquierdo (D-E)

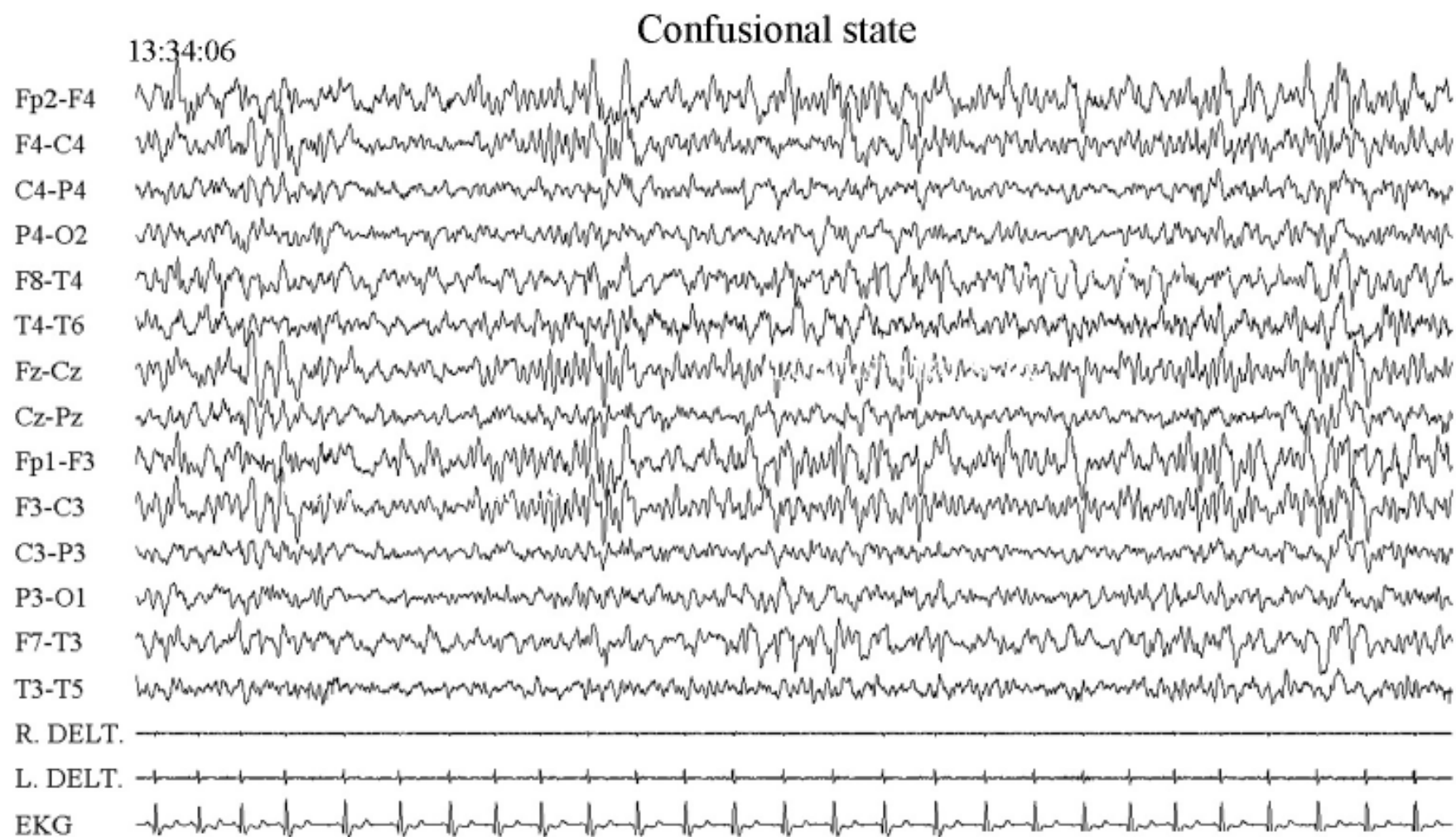


Fig. 27 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

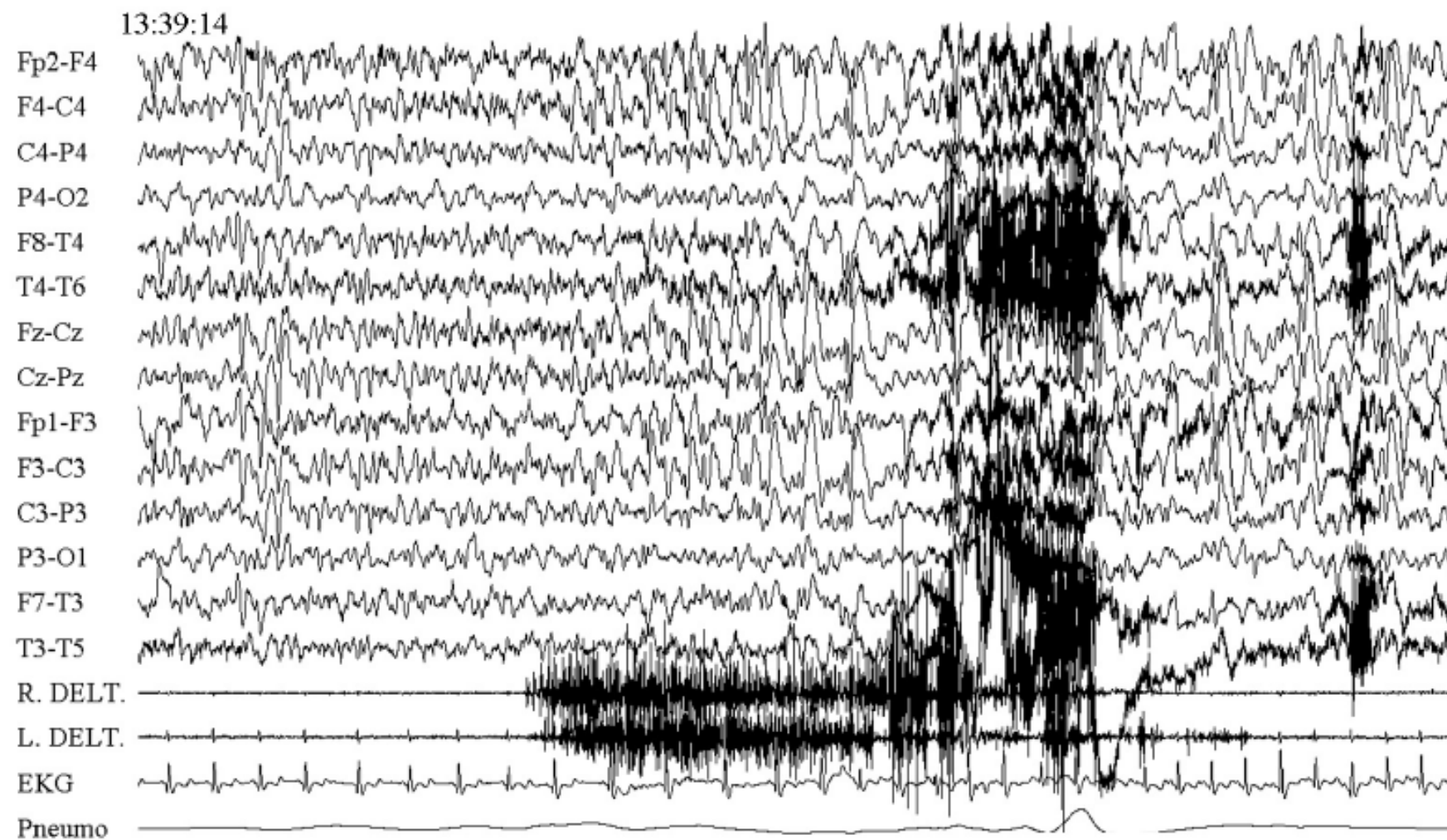


Fig. 28 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

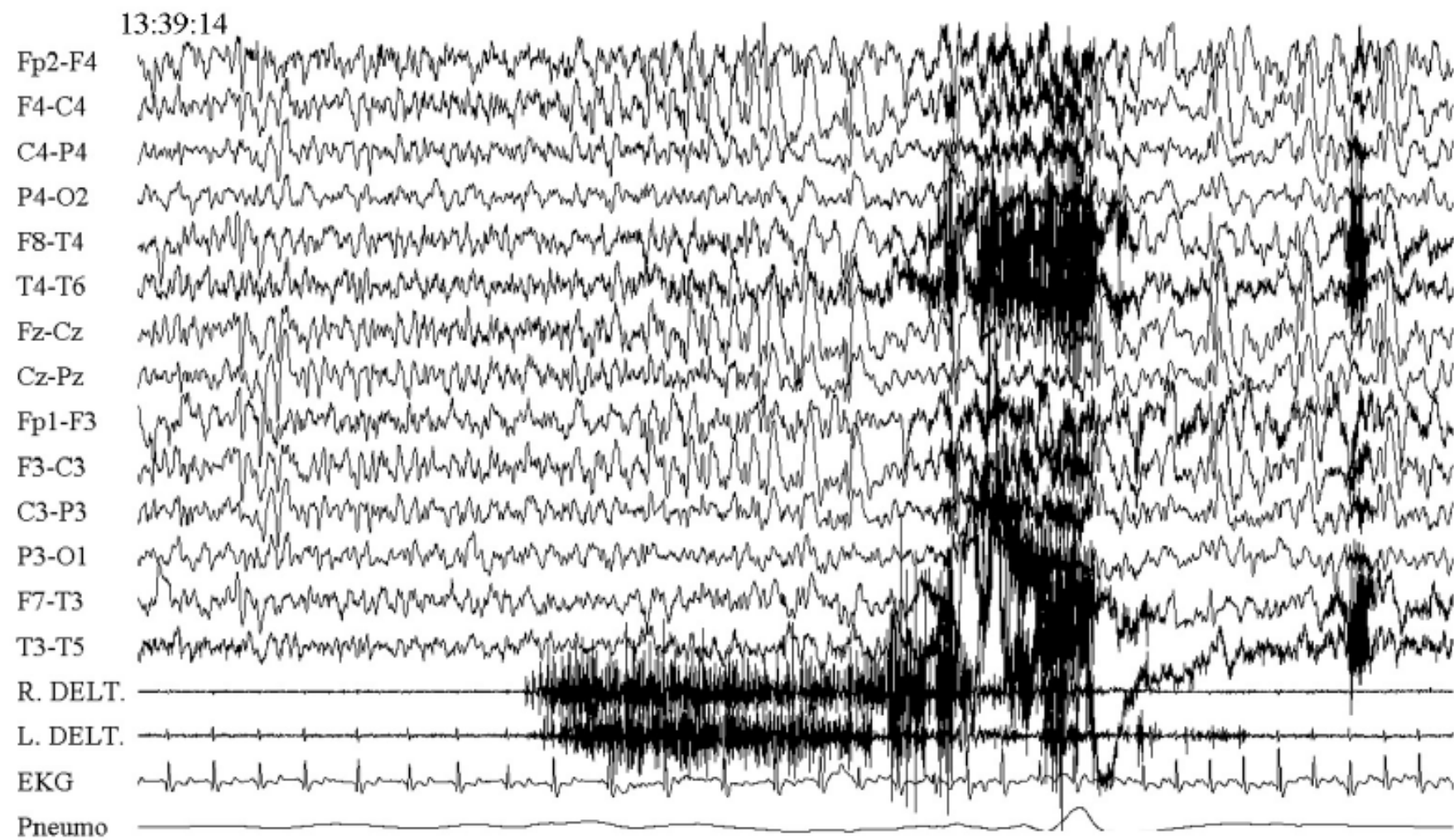


Fig. 29 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

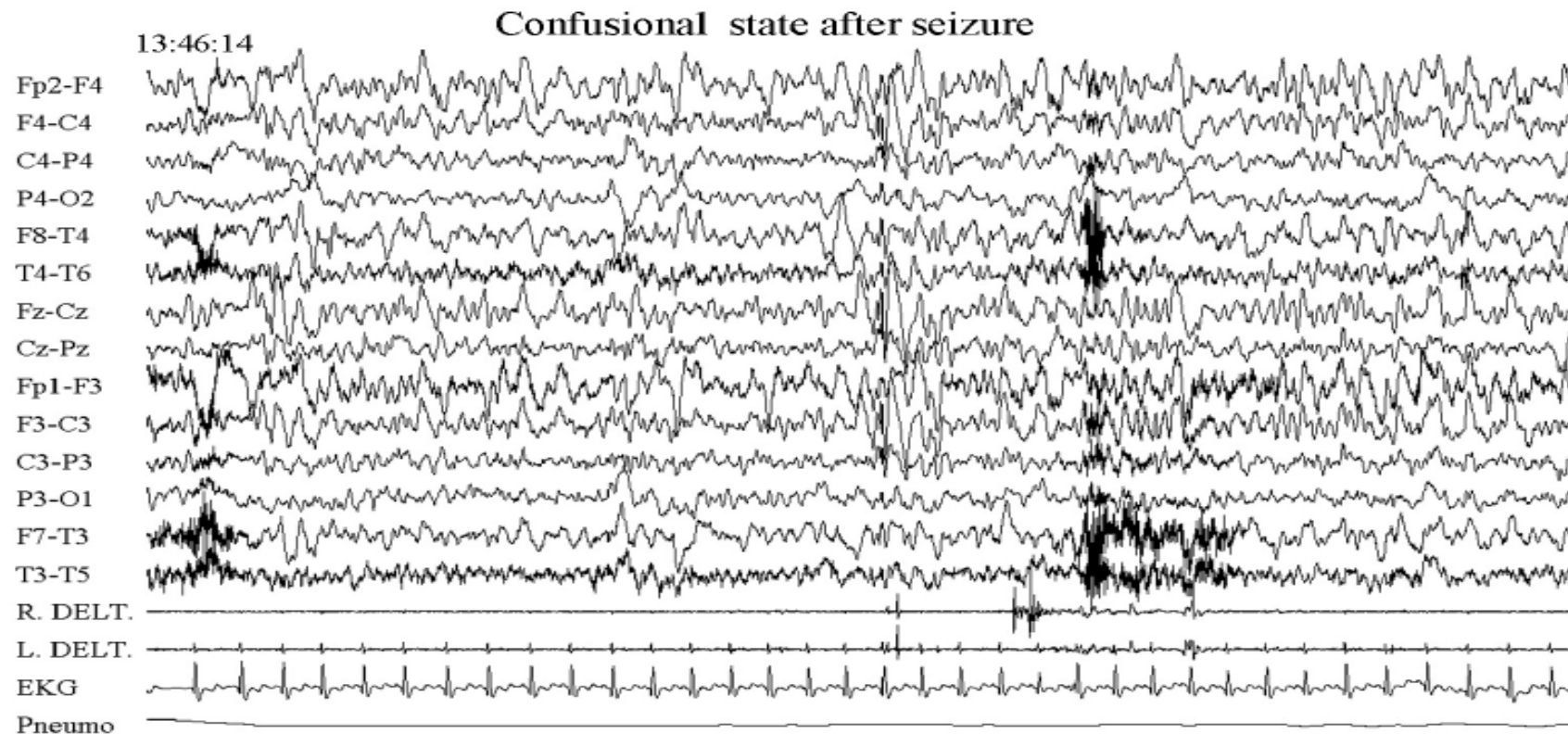


Fig. 30 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

Figs. 27 a 30. Caso de SF: tras la hiperventilación se inicia un estado confusional en el que la niña muestra dificultades para contestar preguntas sencillas, para realizar cálculos simples, se observan movimientos afinalísticos... A las 13:39h se produce una crisis caracterizada clínicamente por mirada fija y breve apnea, correlacionada desde el punto de vista EEG por una reducción marcada de los paroxismos de PO, y la aparición de una actividad reclutante rápida sobre las regiones fronto-temporales anteriores de los dos hemisferios, y una secuencia posterior de POL pseudorrítmica difusa, seguida de una actividad paroxística bifrontal, asociado a rigidez de extremidades superiores, emisión de un ruido gutural y afasia como manifestaciones más importantes. La crisis duró unos 20 segundos y recupera el estado que presentaba previamente al episodio.

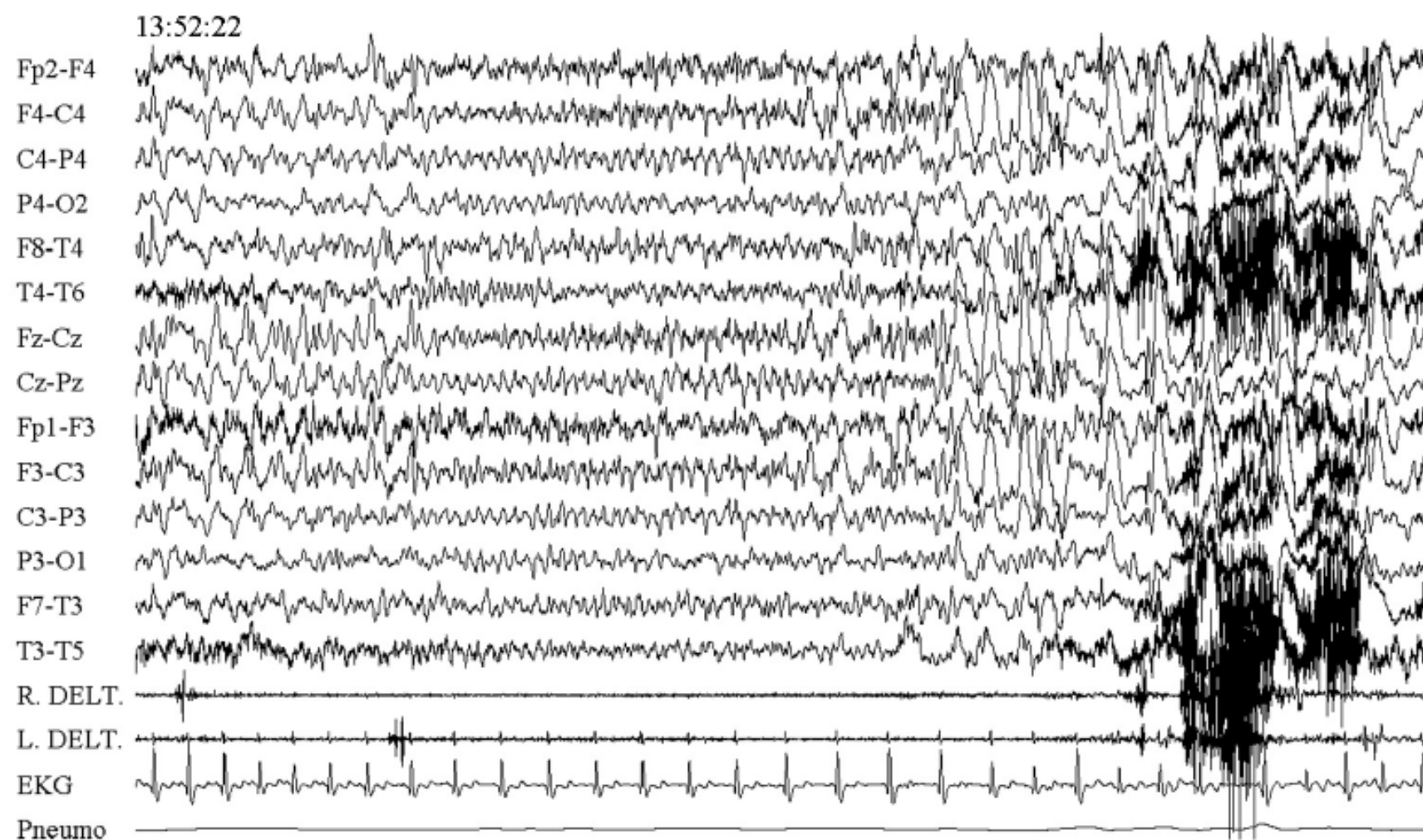


Fig. 31 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

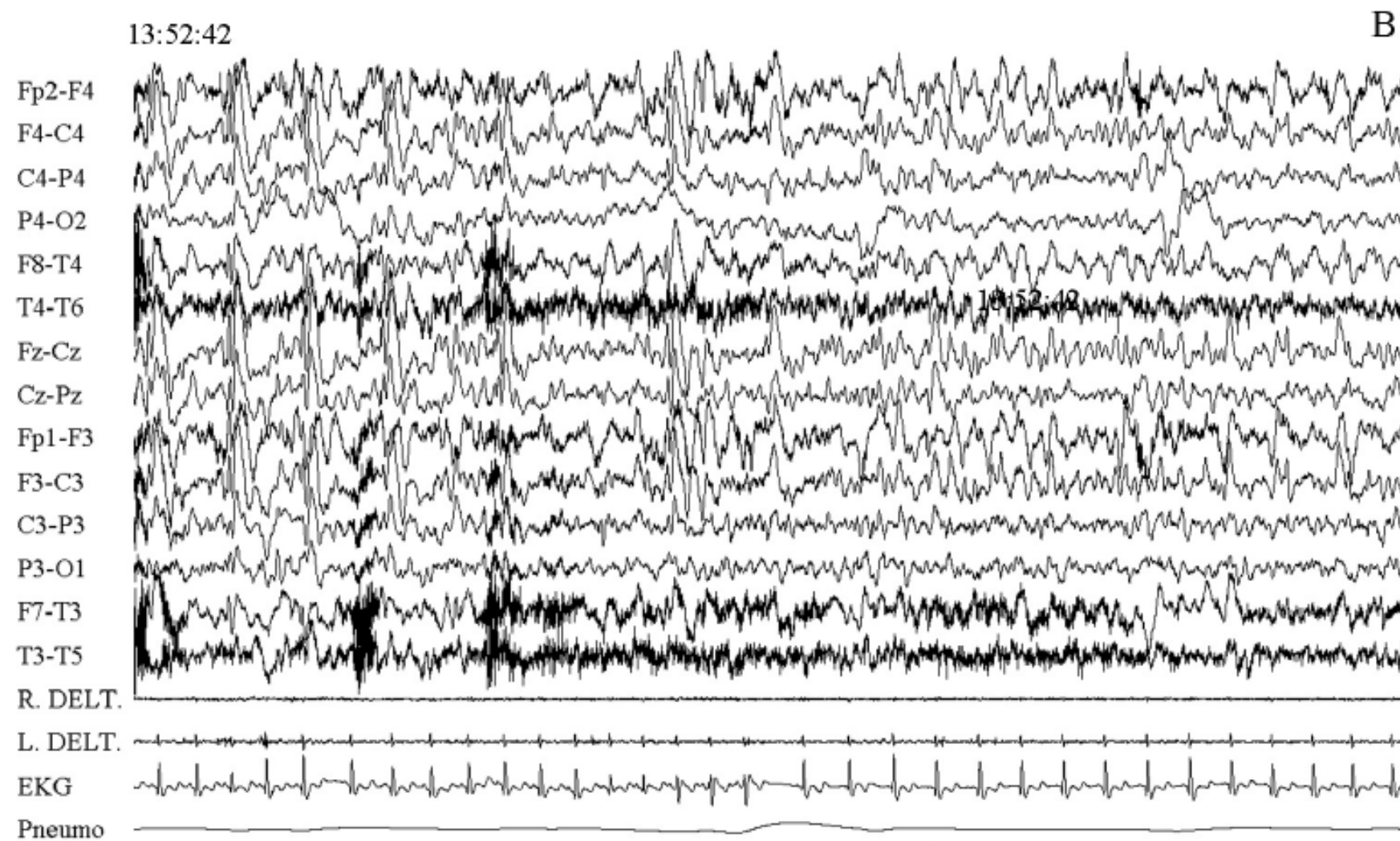


Fig. 32 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

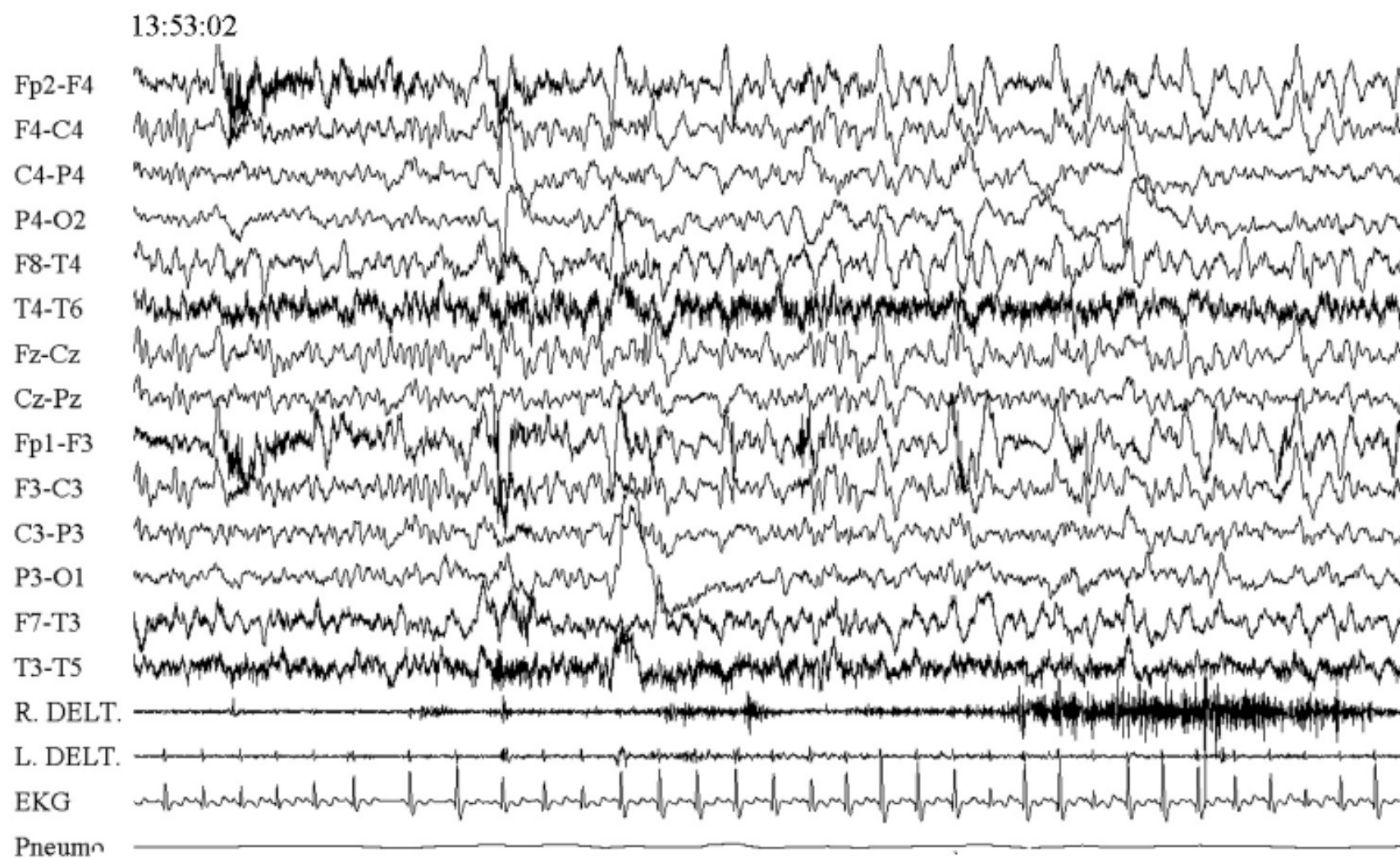


Fig. 33 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

20 ' after diazepam 15 gtt per os

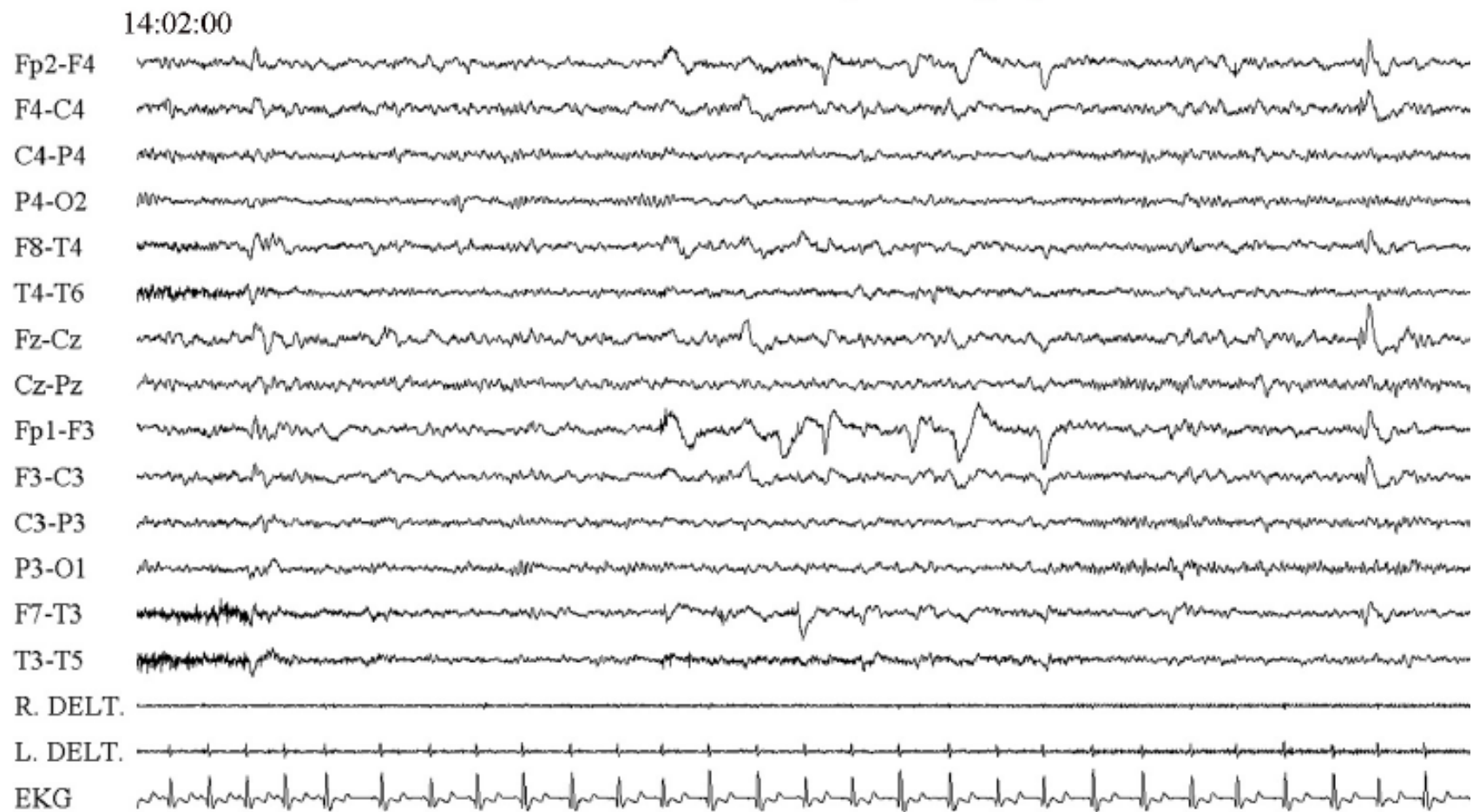


Fig. 34 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

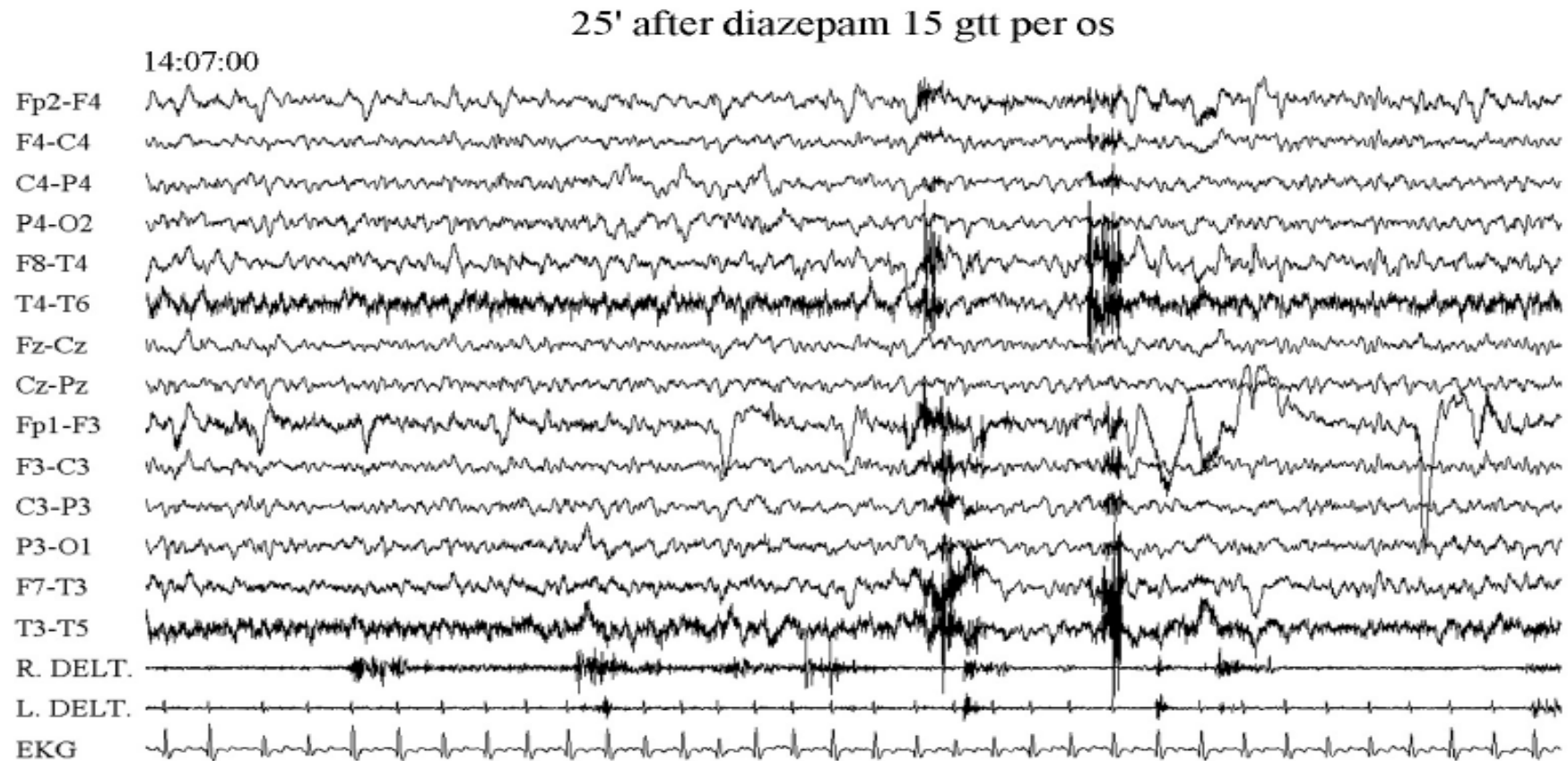


Fig. 35 SF

11 years 7 mths

111244/06

NPI-VR

Figs. 31 a 35. Caso de SF: A las 13:52h se produce una manifestación crítica similar a la anterior. Se administra diazepam, que al principio no modifica el cuadro electro-clínico, pero al reaparecer la actividad de fondo y desaparecer la actividad paroxística, pasados varios minutos, se observa una recuperación completa en cuanto a la capacidad de comprensión, del lenguaje y del estado de vigilancia, sin observarse déficits postcríticos significativos.

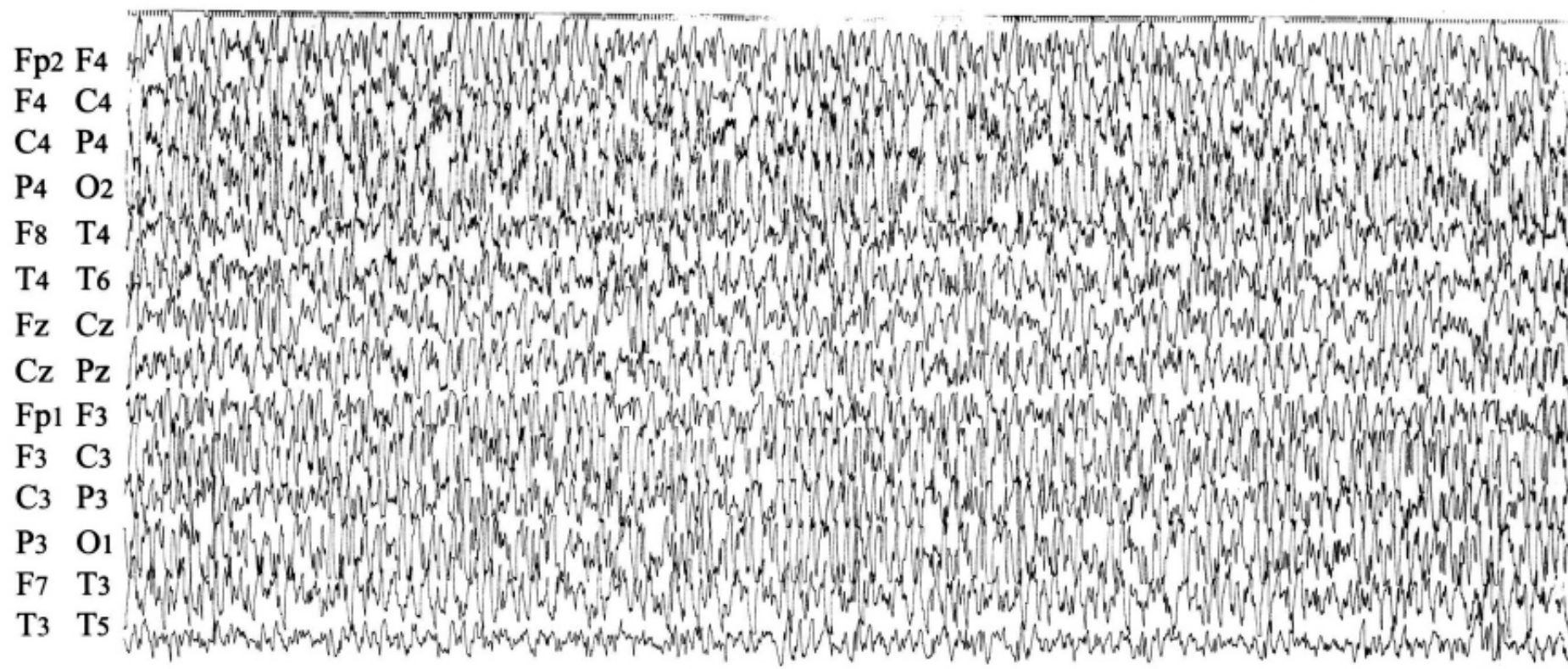


Fig. 36 DPG

6yrs 10mths

54452/93

NPI/VR

100 µV
1 sec

Fig. 36. Caso de DPG: fragmento de trazado Vídeo-EEG realizado mientras la niña presentaba un episodio crítico que había comenzado unos 10 minutos antes. Se registra una actividad paroxística de PO degradada, de amplio voltaje, que se registra en todo el hemisferio izquierdo, y difunde a la región fronto-temporal del hemisferio derecho. Durante la crisis la niña tiene tendencia a responder sólo ocasionalmente, aunque hablando mal. El episodio tiene una duración de 20 minutos desde el inicio del registro, y termina progresivamente de forma espontánea.

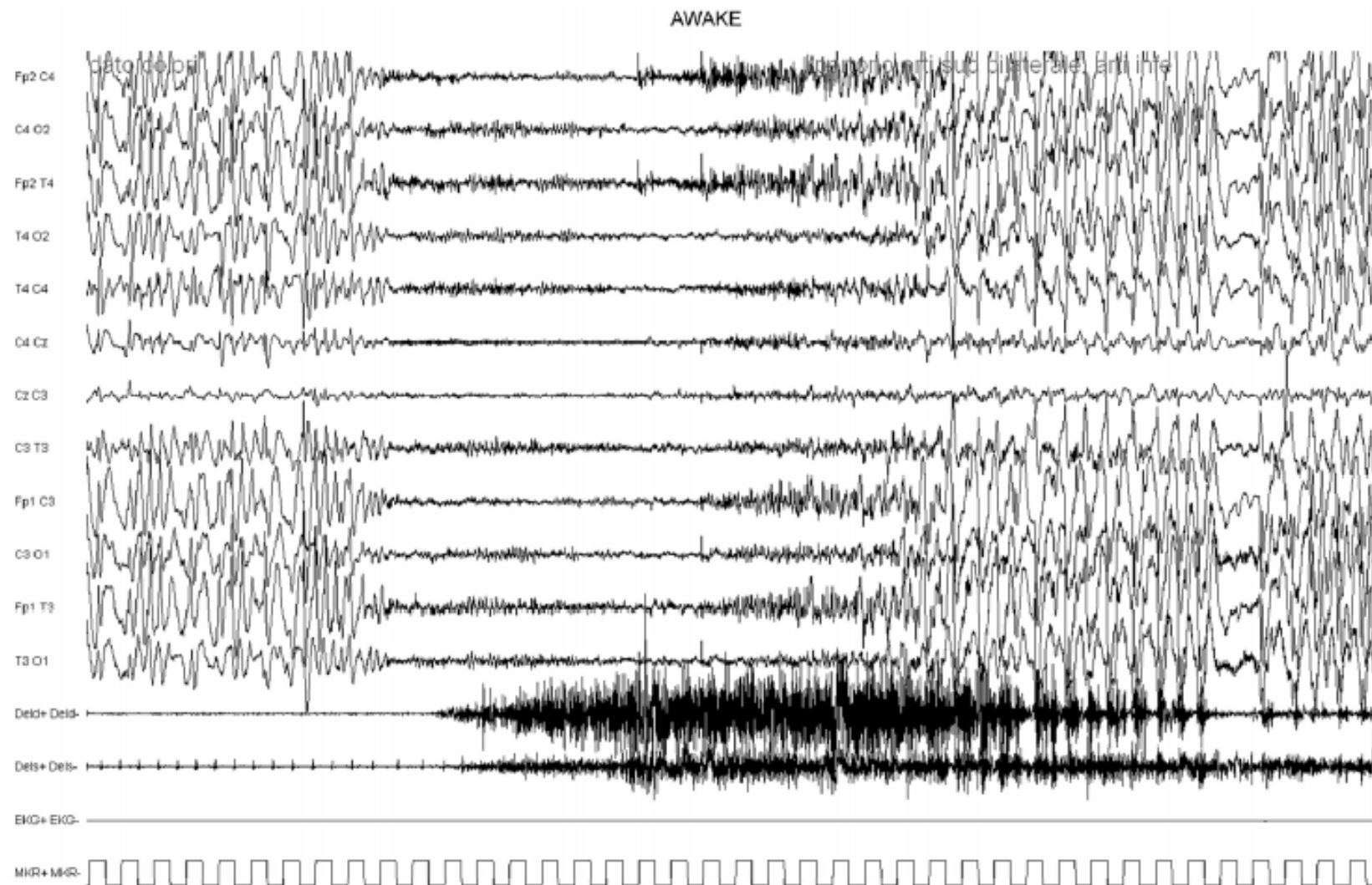


Fig. 37 CD

9yrs9mths

San Paolo - MI

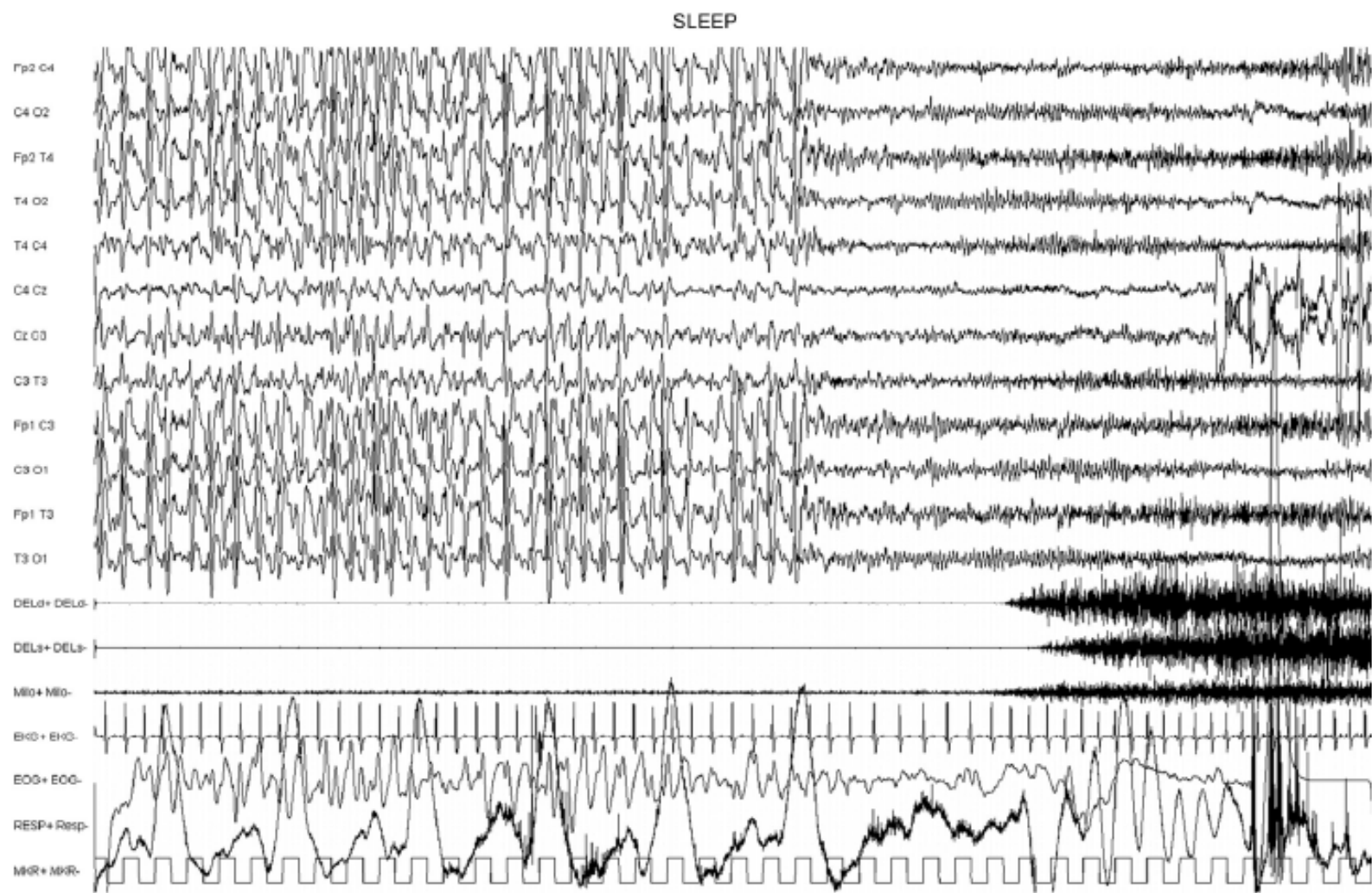


Fig. 38

9yrs9mths

San Paolo - MI

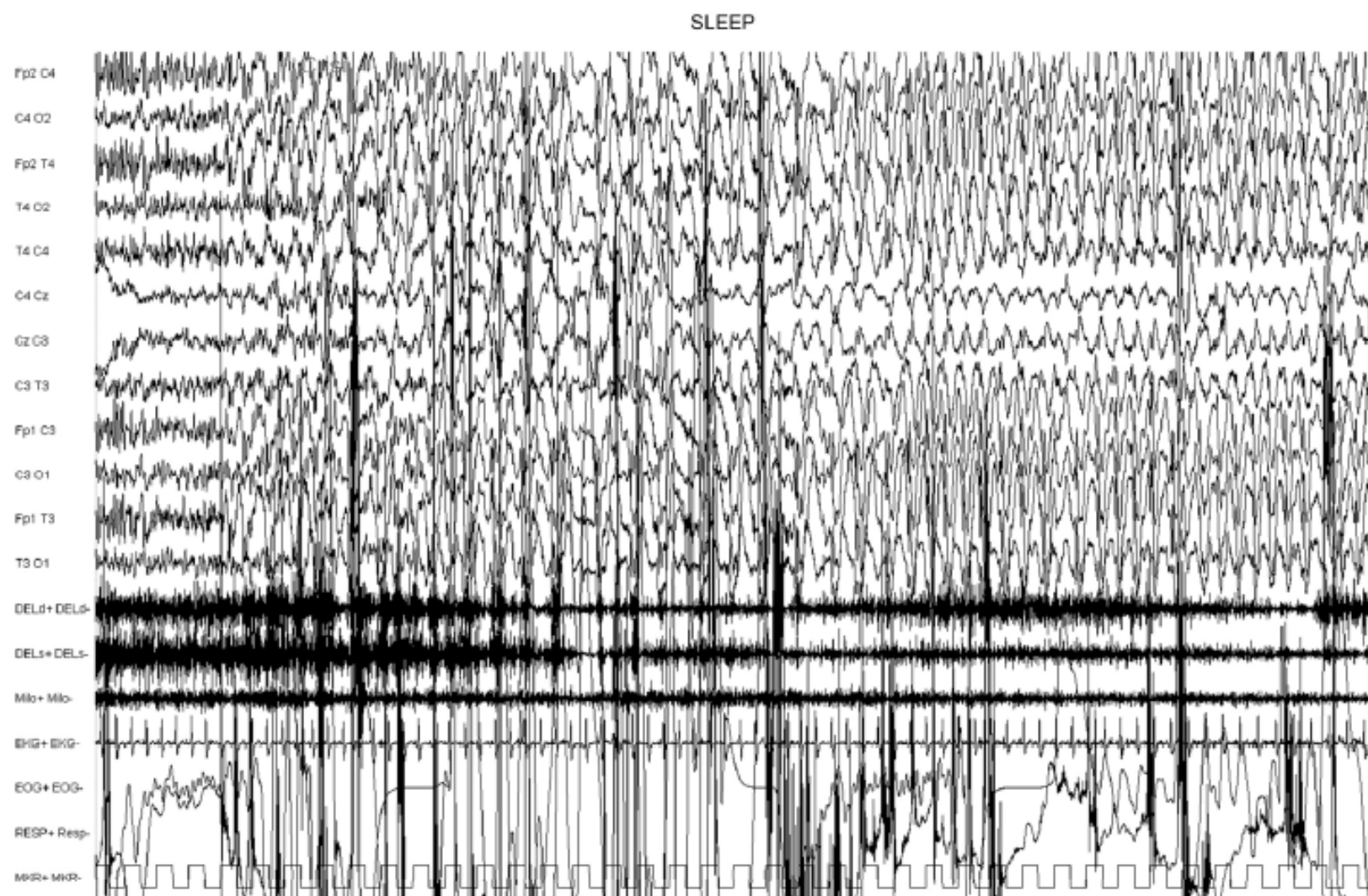


Fig. 39

9yrs9mths

San Paolo - MI

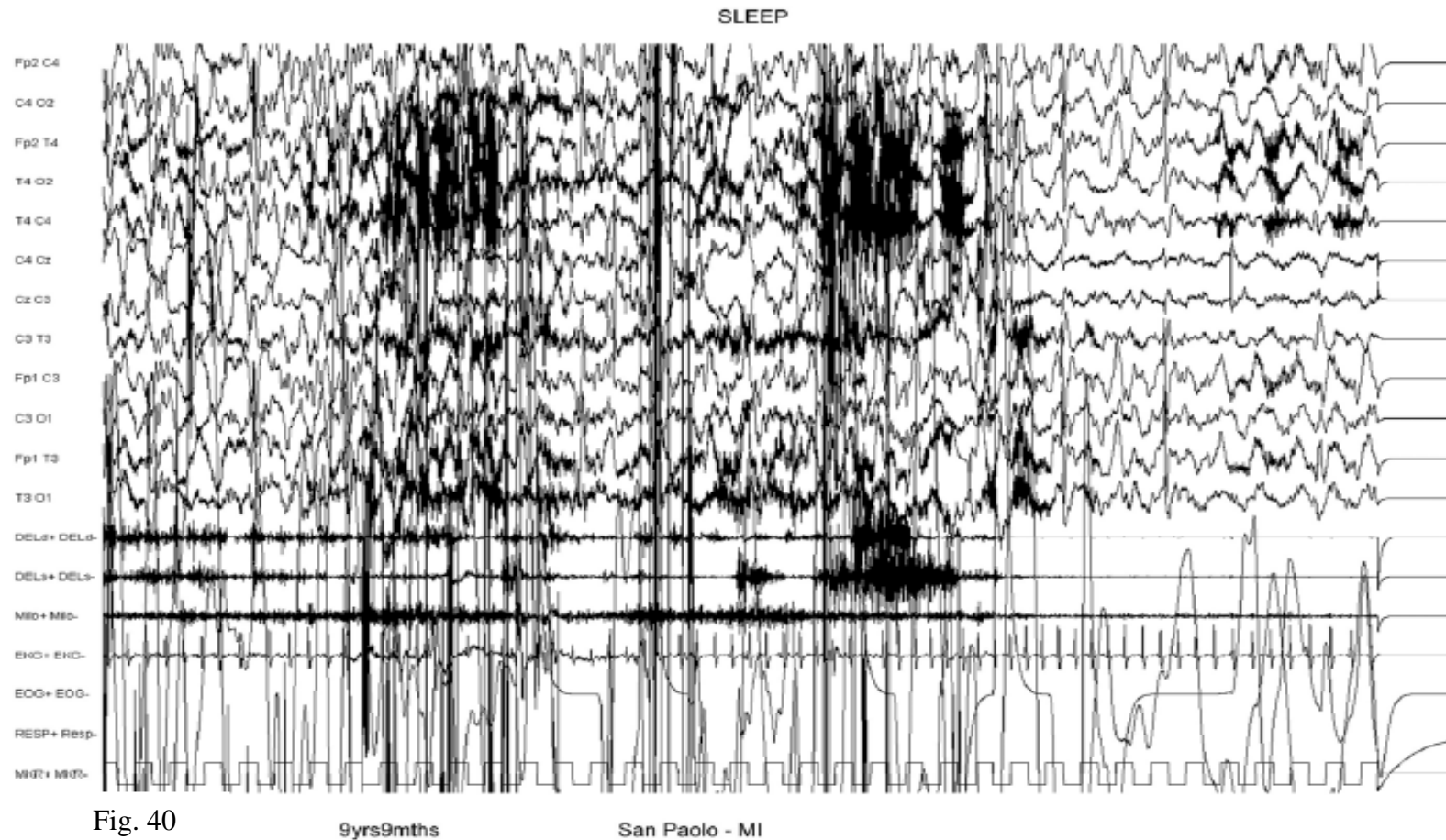


Fig. 40

Figs. 37 a 40. Caso de CD: fragmentos del trazado EEG en los que se observan episodios críticos durante la vigilia y el sueño, caracterizados desde el punto de vista EEG por una reducción de amplitud de la actividad de fondo generalizada durante unos 6 segundos, seguido de una actividad rápida beta, predominante sobre las regiones frontales de los dos hemisferios, de unos 2-3 segundos de duración, seguido de una actividad de punta-onda rítmica generalizada con una duración de unos 40 segundos, y al final de las crisis se registra una actividad delta rítmica.

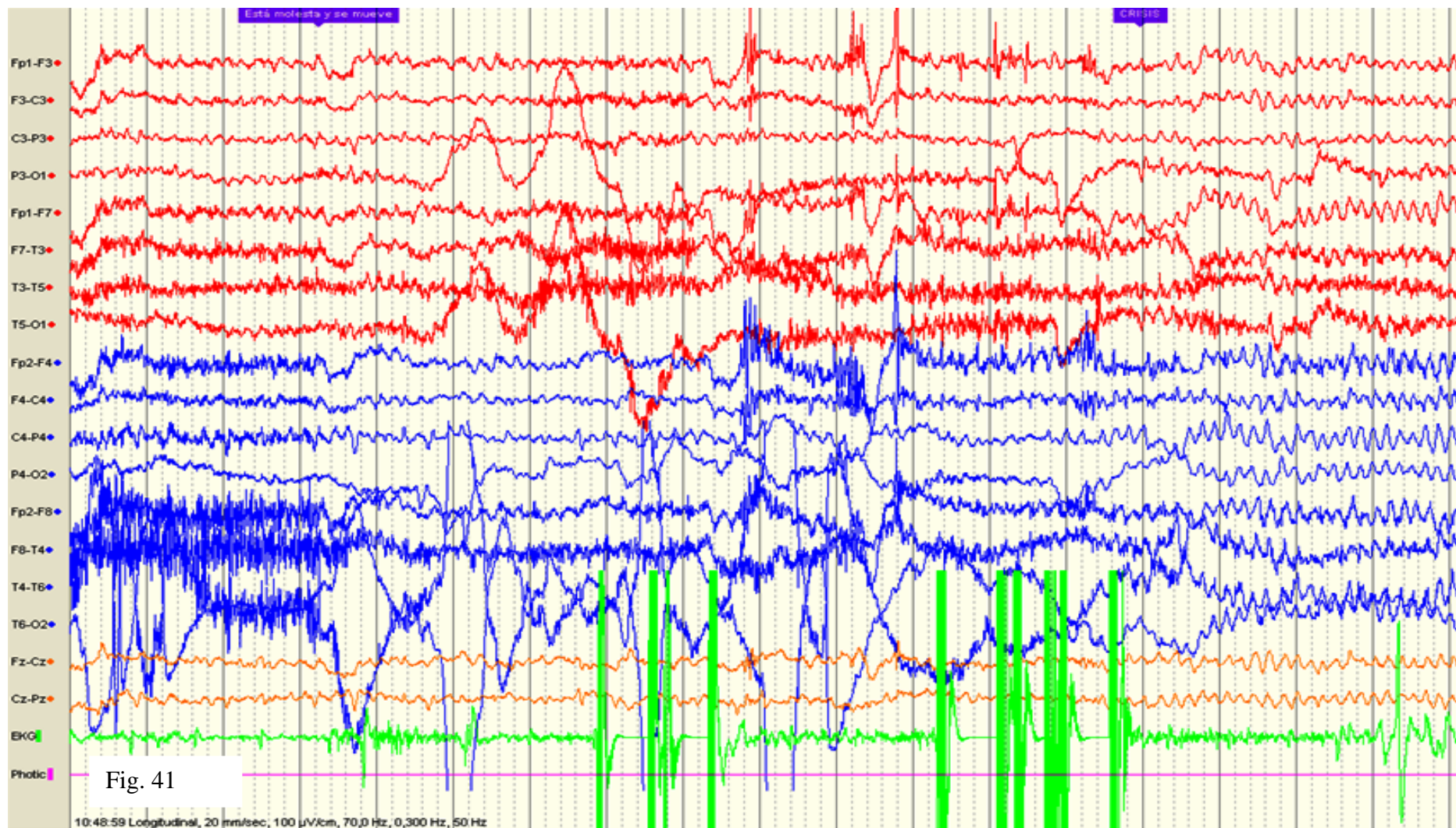


Fig 60

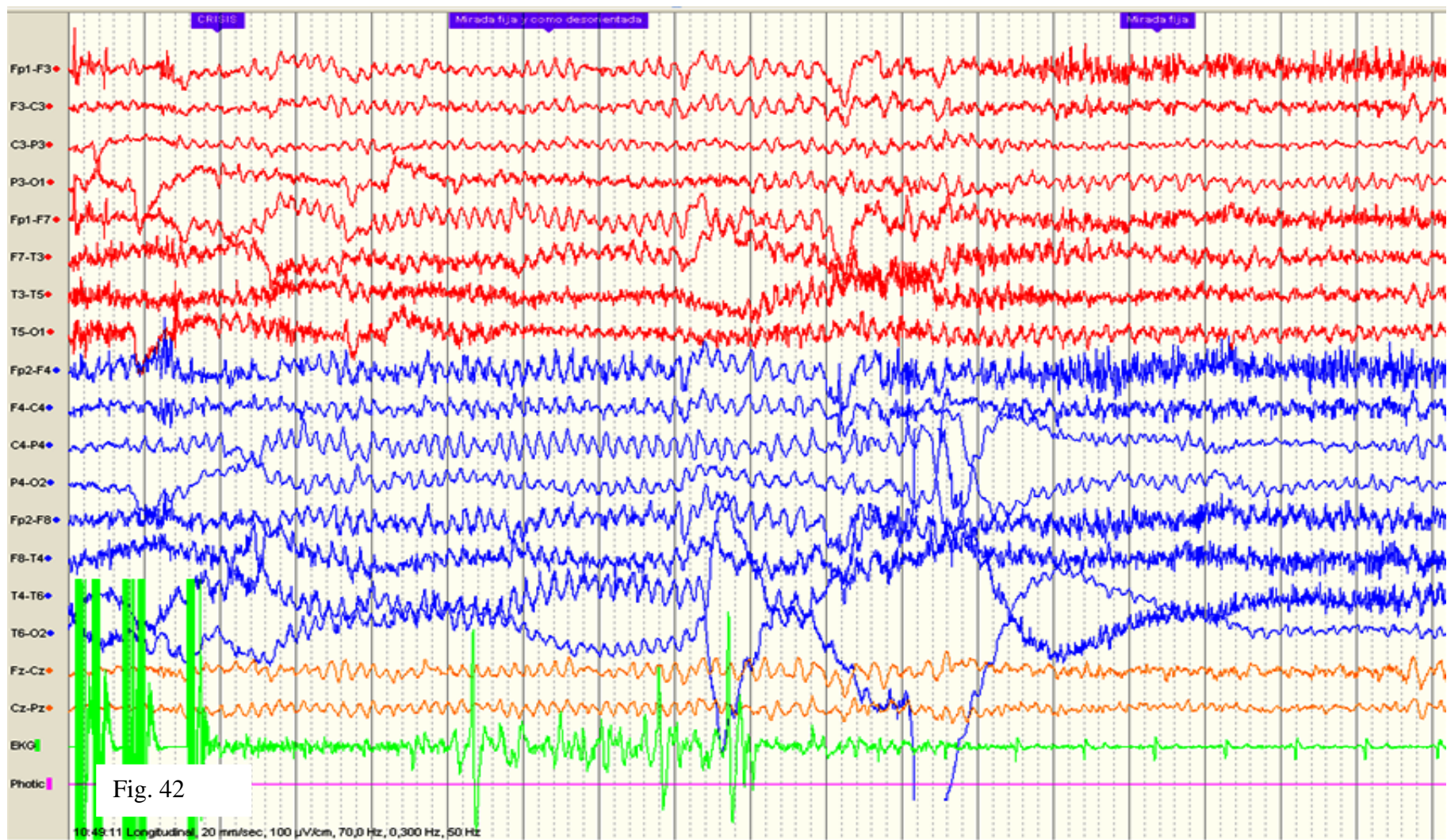


Fig. 61

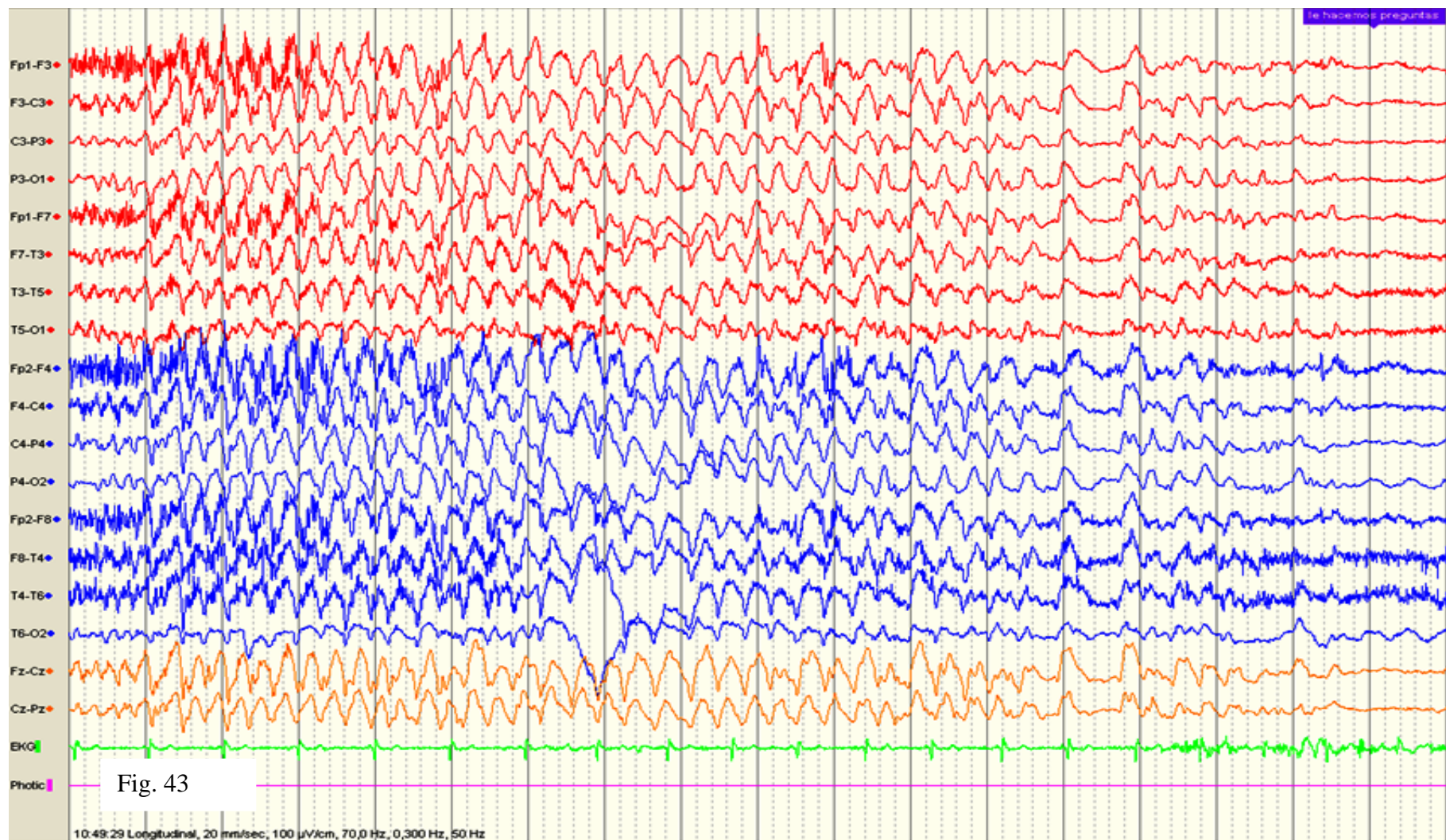
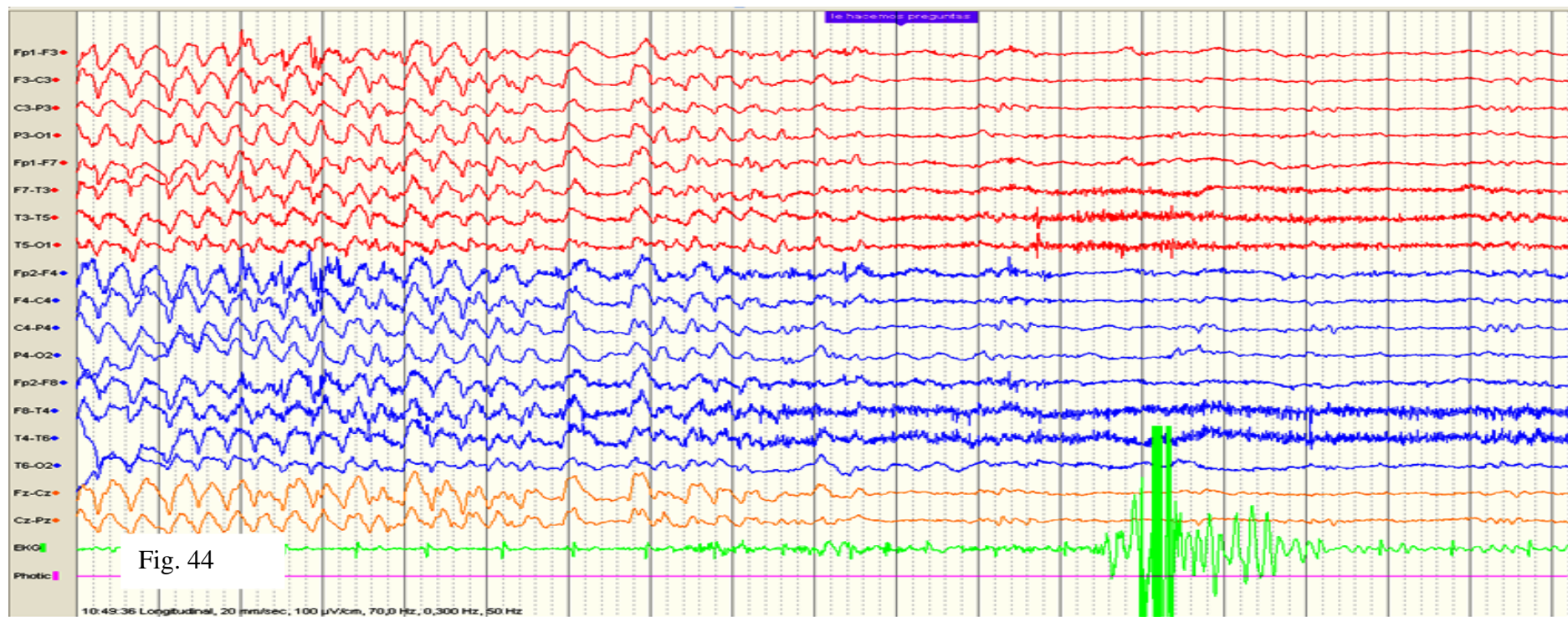


Fig. 62



Figs. 41 a 44. Caso de EPC: Son imágenes correlativas que muestra el registro EEG de una crisis electro-clínica. Caracterizada desde el punto de vista EEG por la aparición de una actividad theta generalizada a unos 4-5 Hz, de voltaje medio, entremezclada con numerosos artefactos musculares, a la vez que la paciente refiere cefalea y dice que se encuentra incómoda, posteriormente aumenta la amplitud de esa actividad theta y la paciente comienza a mirar a su alrededor como si estuviera desorientada, posteriormente disminuye de nuevo la amplitud de la actividad EEG, y la paciente queda con mirada fija. 1 minuto y medio tras el inicio comienza una actividad generalizada de ondas delta hipervoltadas a 2'5-3 Hz, asociadas con puntas de pequeña amplitud, y unos 15 segundos después esta actividad cesa bruscamente, observándose un aplanamiento de la actividad de fondo. Durante todo el tiempo que dura la crisis, la paciente presenta afasia, e inmediatamente después de finalizar la crisis responde adecuadamente a las preguntas, sin disartria, y no se registran déficits motores. Todas las crisis que se le registraron a esta paciente en los 3 últimos registros del año 2008 fueron muy similares, tanto desde el punto de vista EEG, como de la clínica.

FIGURAS ILUSTRATIVAS DE ESTADO DE MAL EPILEPTICO NO CONVULSIVO
AWAKE



Fig 45 GNG

7yrs 10mths

94143/02

NPI/VR

Wakefulness

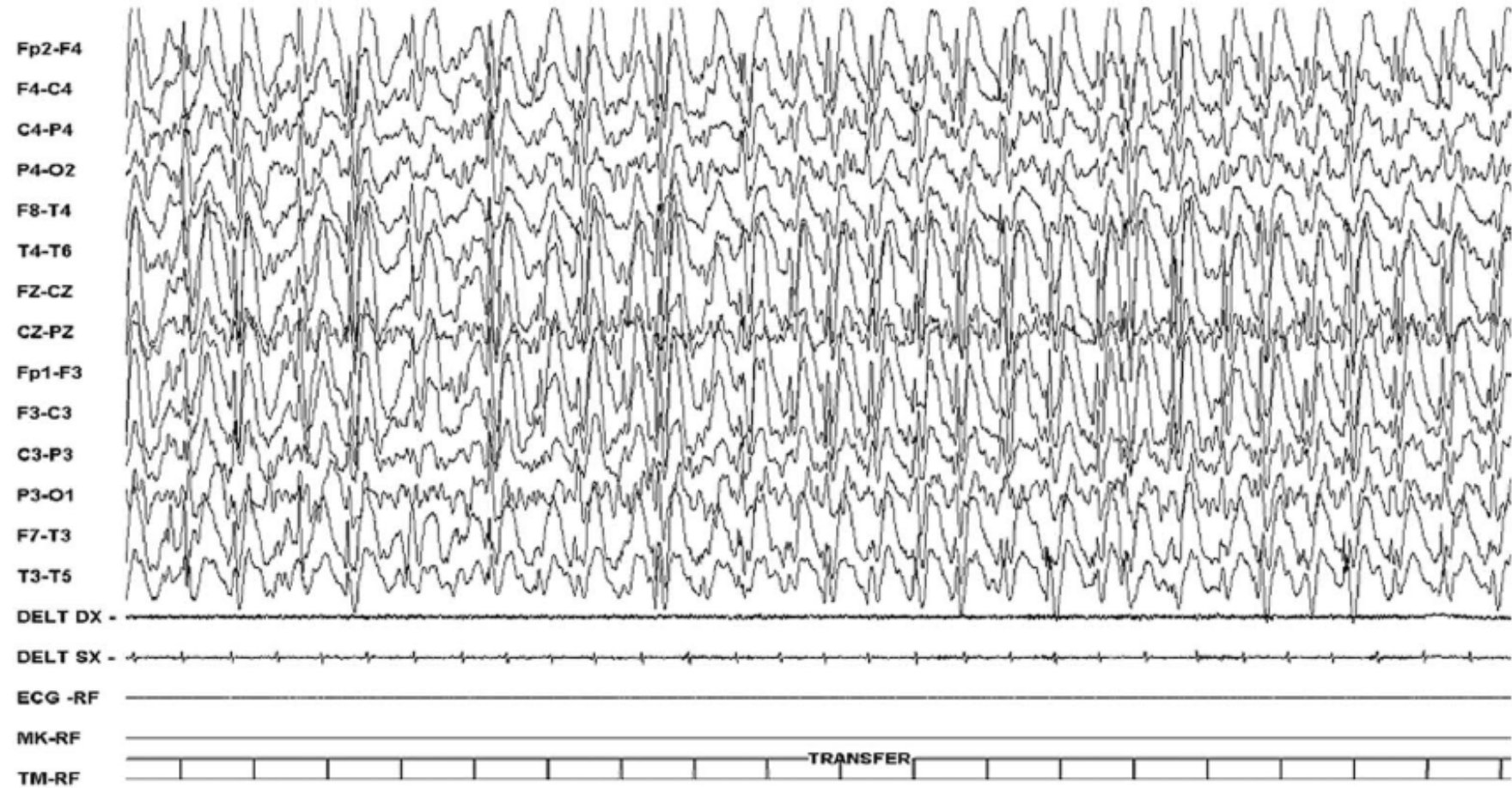


Fig. 46 GNG

7y10m

94143/02

NPI-VR

Wakefulness

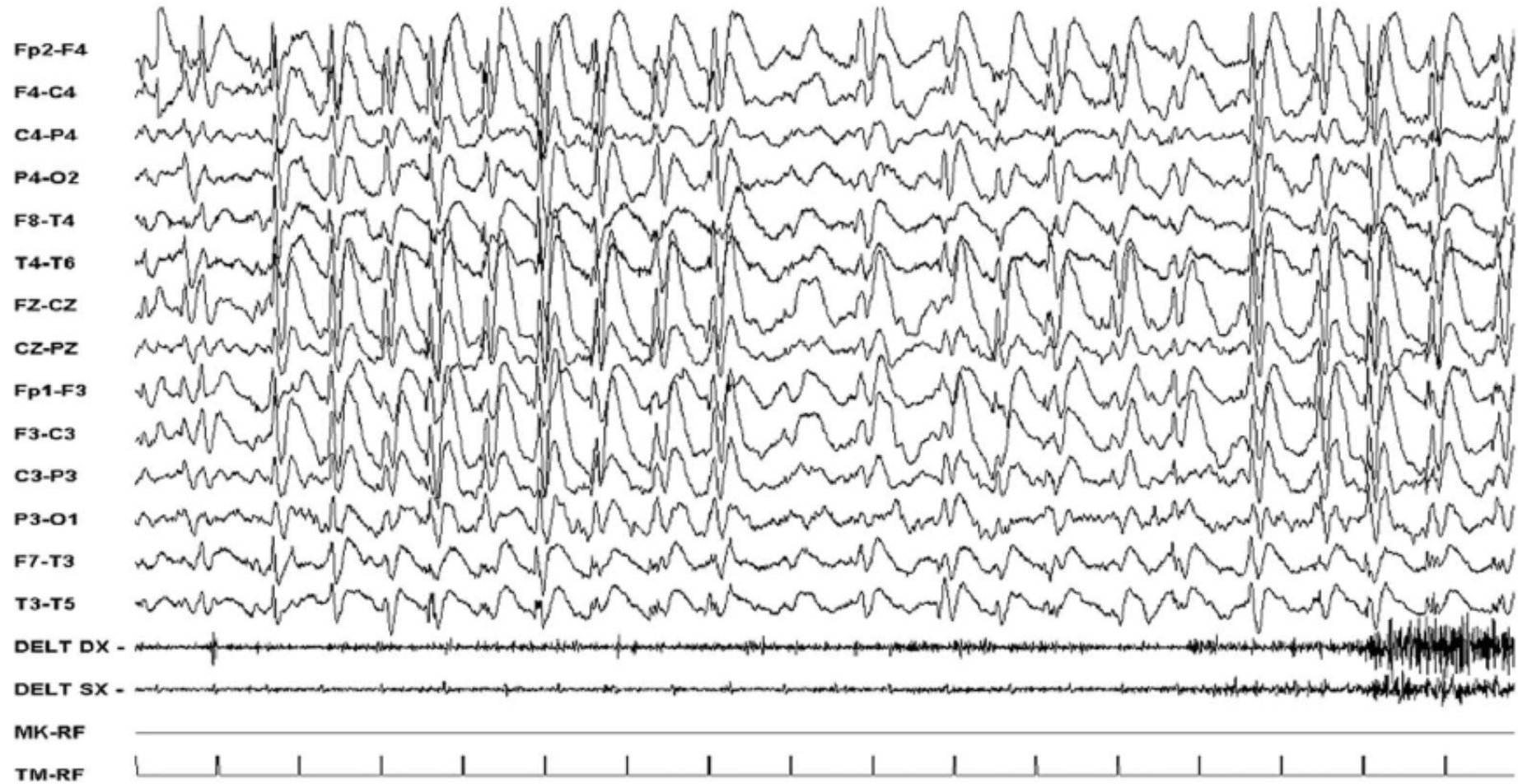


Fig. 47 GNG

7y10m

94253/02

NPI-VR

SLEEP



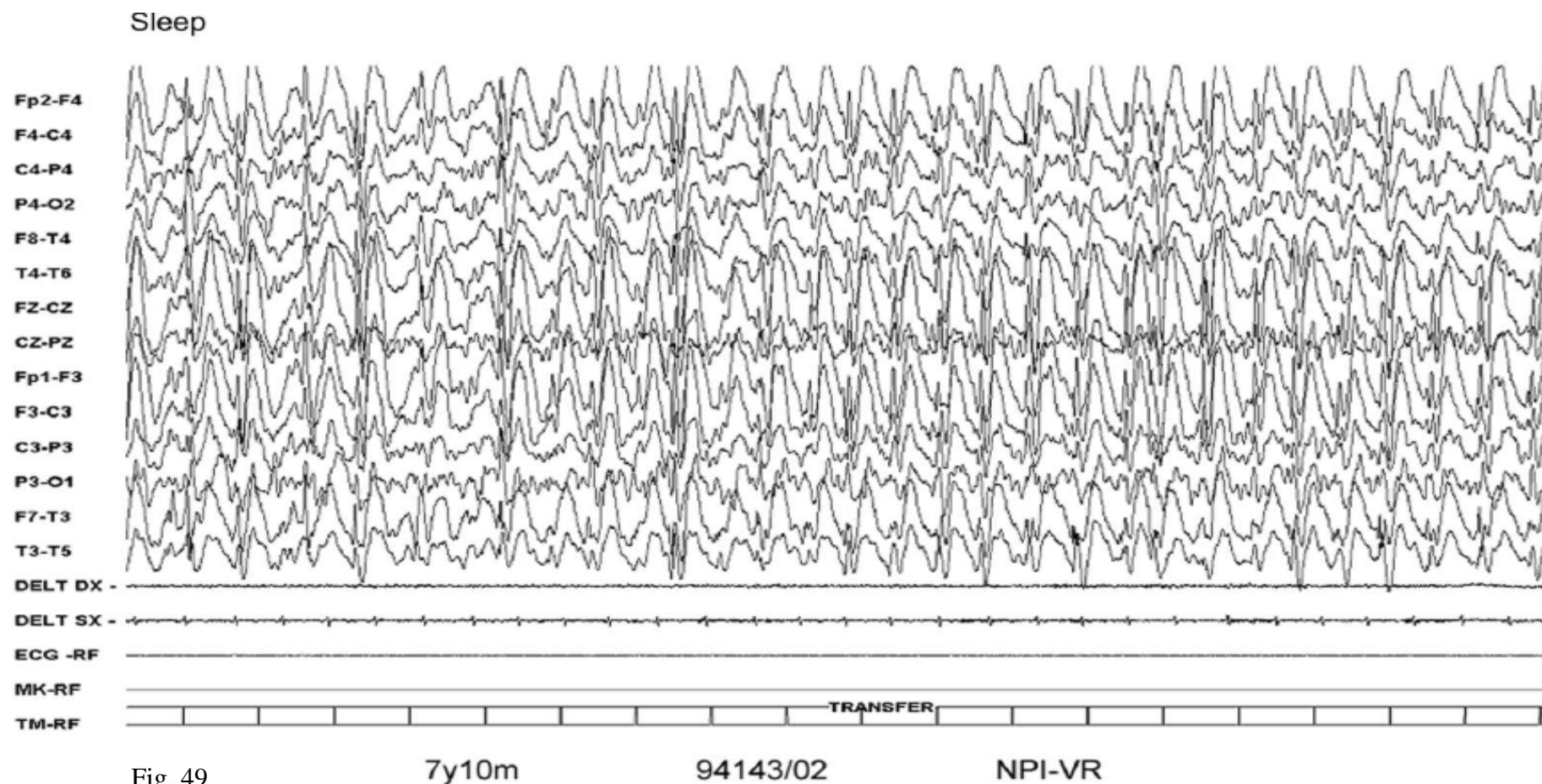
Fig. 48 GNG

7yrs 10mths

94156/02

NPI/VR

100 μ V
1 sec



GNG

Figs. 45 a 49. Caso de GNG: la paciente entró en un estado de mal epiléptico no convulsivo que persistía tanto en vigilia como durante el sueño, con una actividad paroxística continua constituida por la presencia de punta-onda lenta a unos 2'5 c/s, difusa, predominante sobre las regiones anteriores.

ACTIVIDAD DE FONDO

Wakefulness

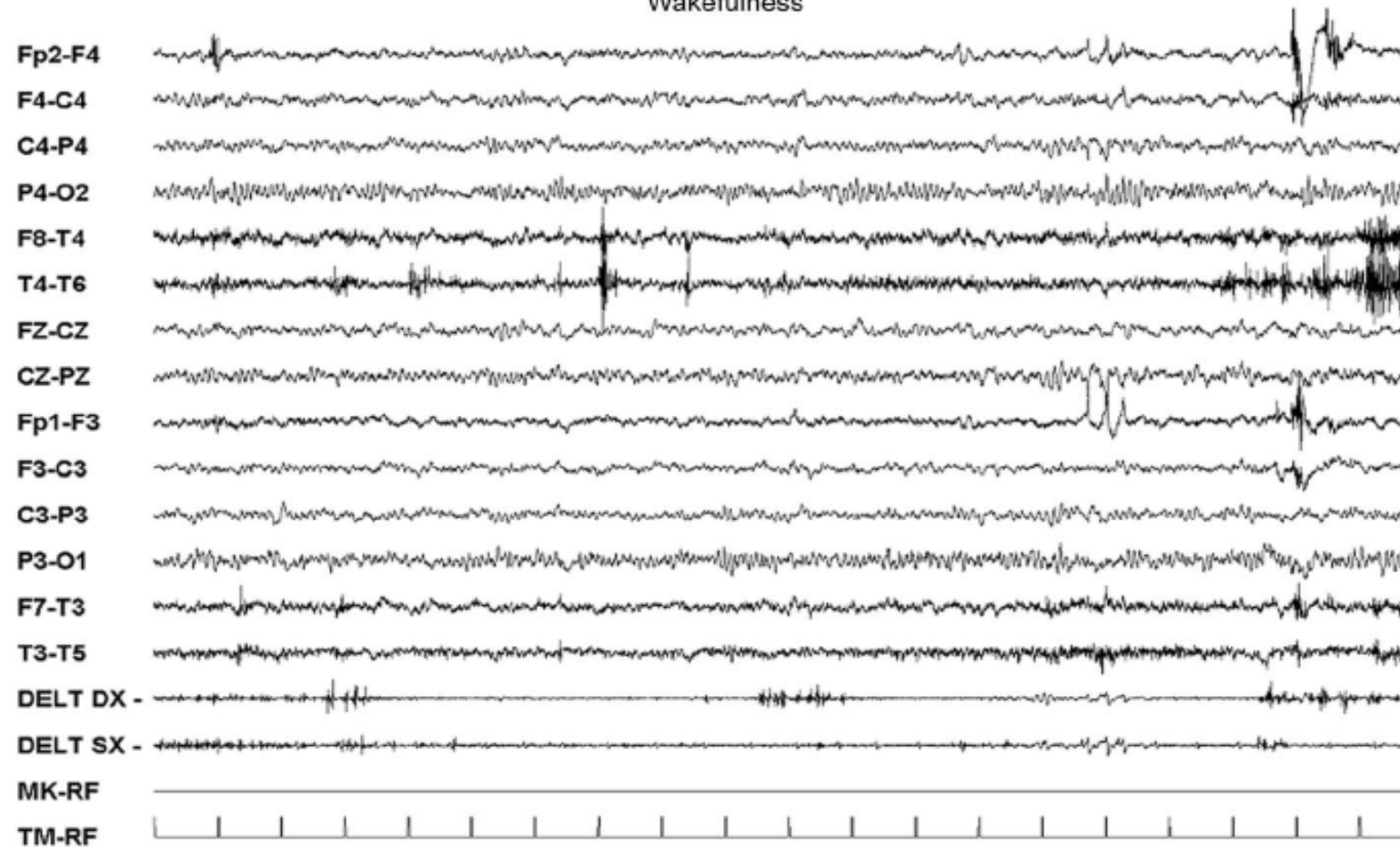


Fig. 50 GNG

9y9m

102075/04

NPI-VR

AWAKE

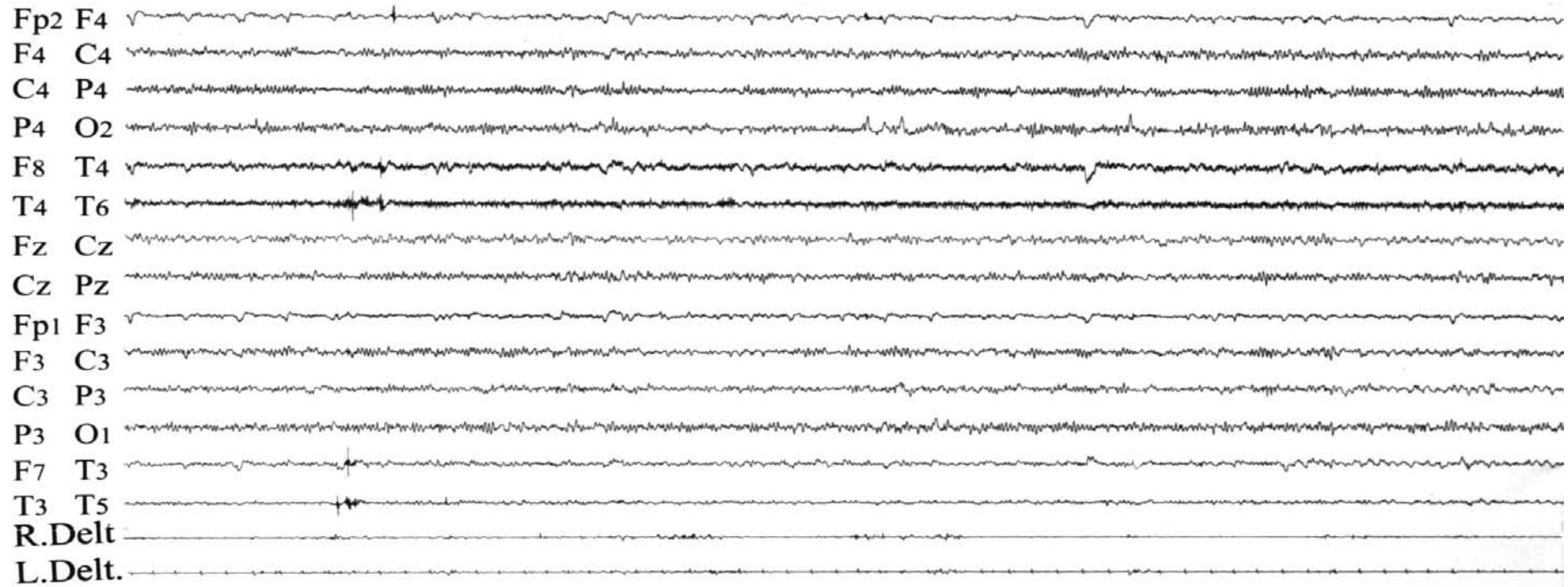


Fig. 51 GNG

9yrs 9mths

102075/04

NPI/VR

100 μ V
1 s

Figs. 50 y 51. Caso de GNG: En el registro EEG de vigilia del 2004 ya no se registran anomalías epileptiformes, tras haber salido de la situación de estado de mal epiléptico no convulsivo de larga evolución.

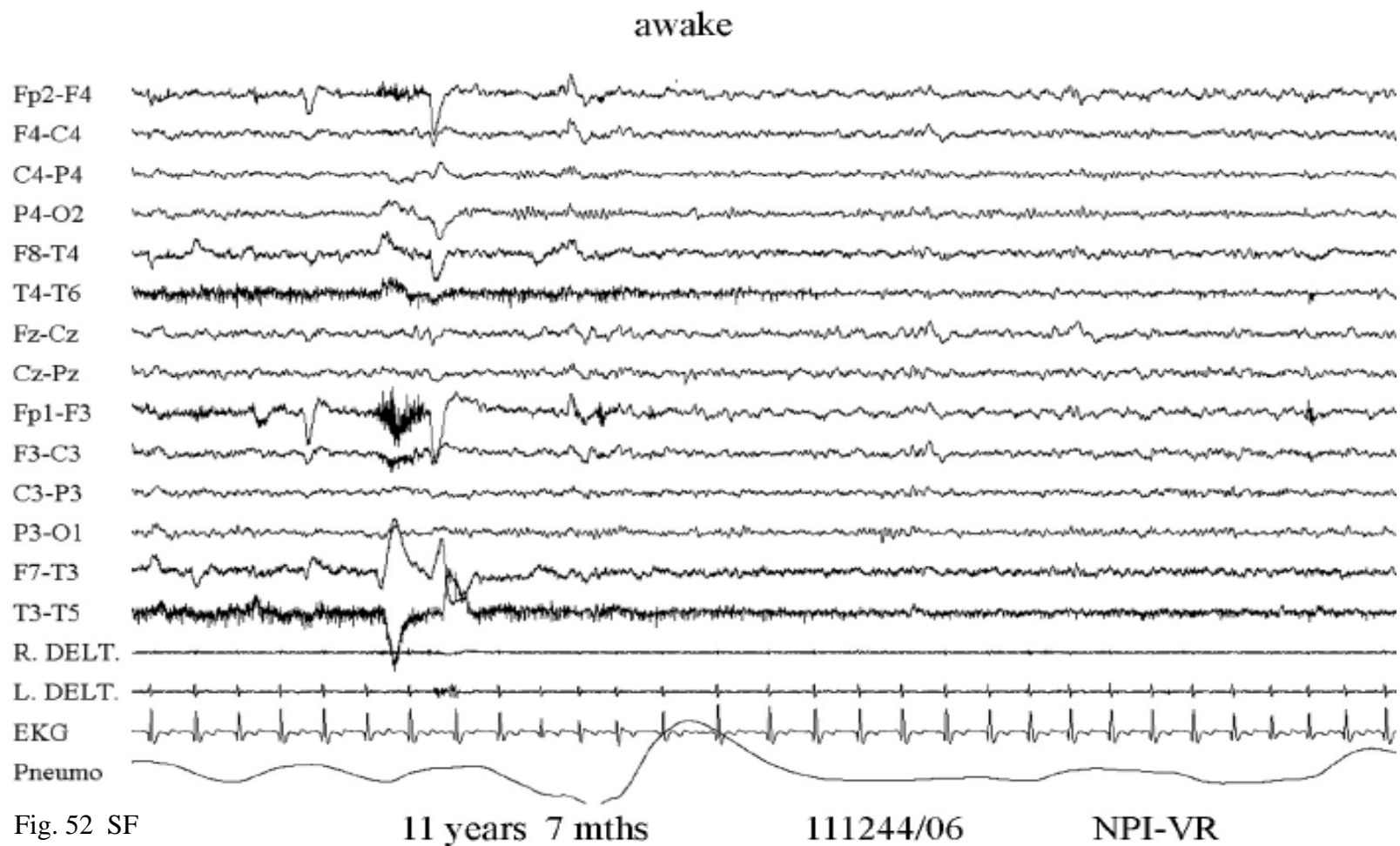


Fig. 52. Caso de SF: durante la vigilia se registra una actividad de fondo constituida por ritmo alfa occipital a 10Hz, bilateral, de pequeña amplitud, y se registran grotes de actividad theta rítmica con frecuencia variable entre 6 y 9 Hz, predominante sobre las regiones centrales, temporales anteriores y del vértice.

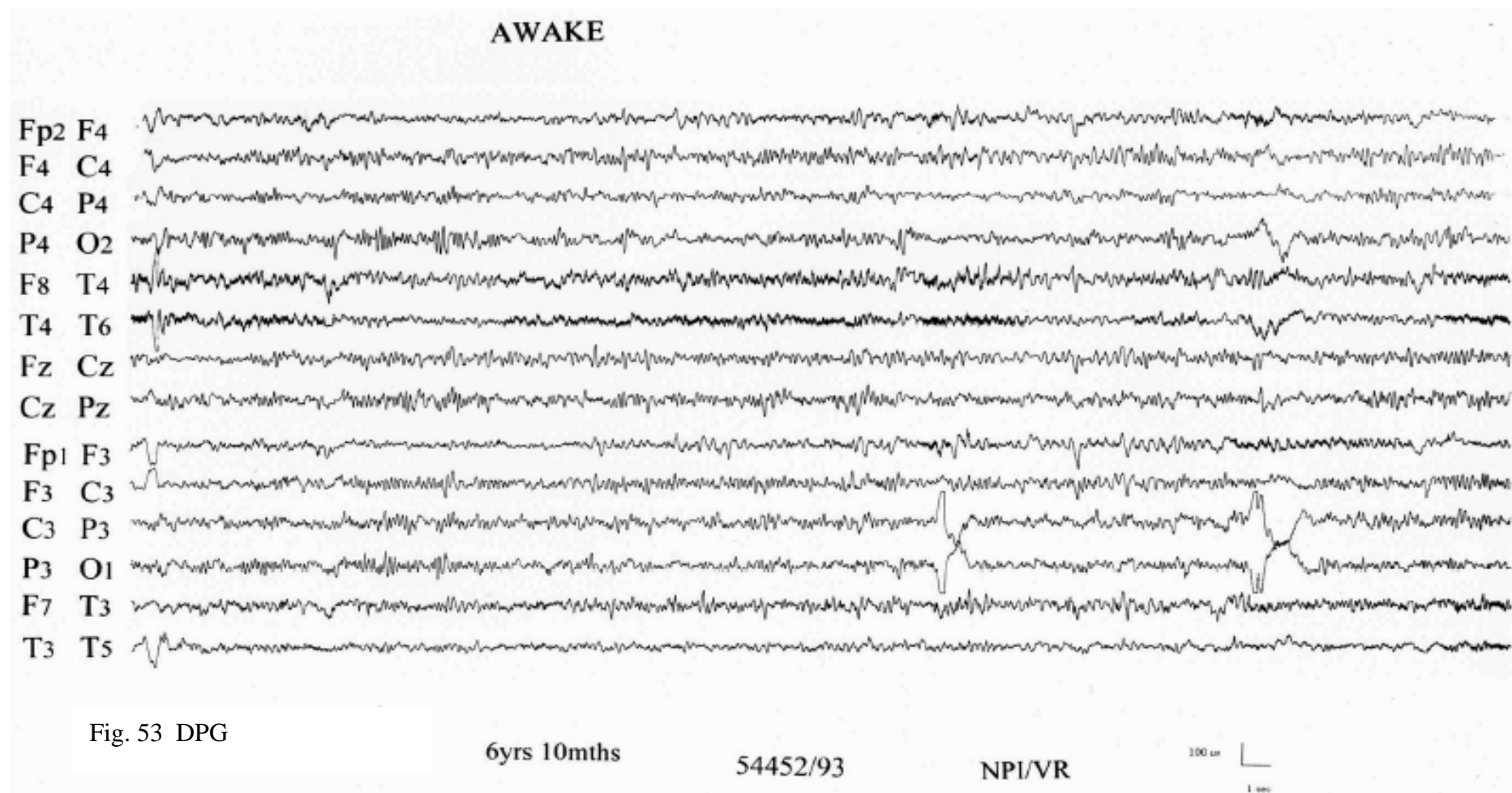


Fig. 53. Caso de DPG: se muestra durante la vigilia una actividad de fondo caracterizada por ritmo alfa occipital a 8 Hz, bilateral, entremezclada con numerosos componentes de la banda theta-delta, a 3-4 Hz, todos ellos reactivos a la apertura-cierre de ojos.

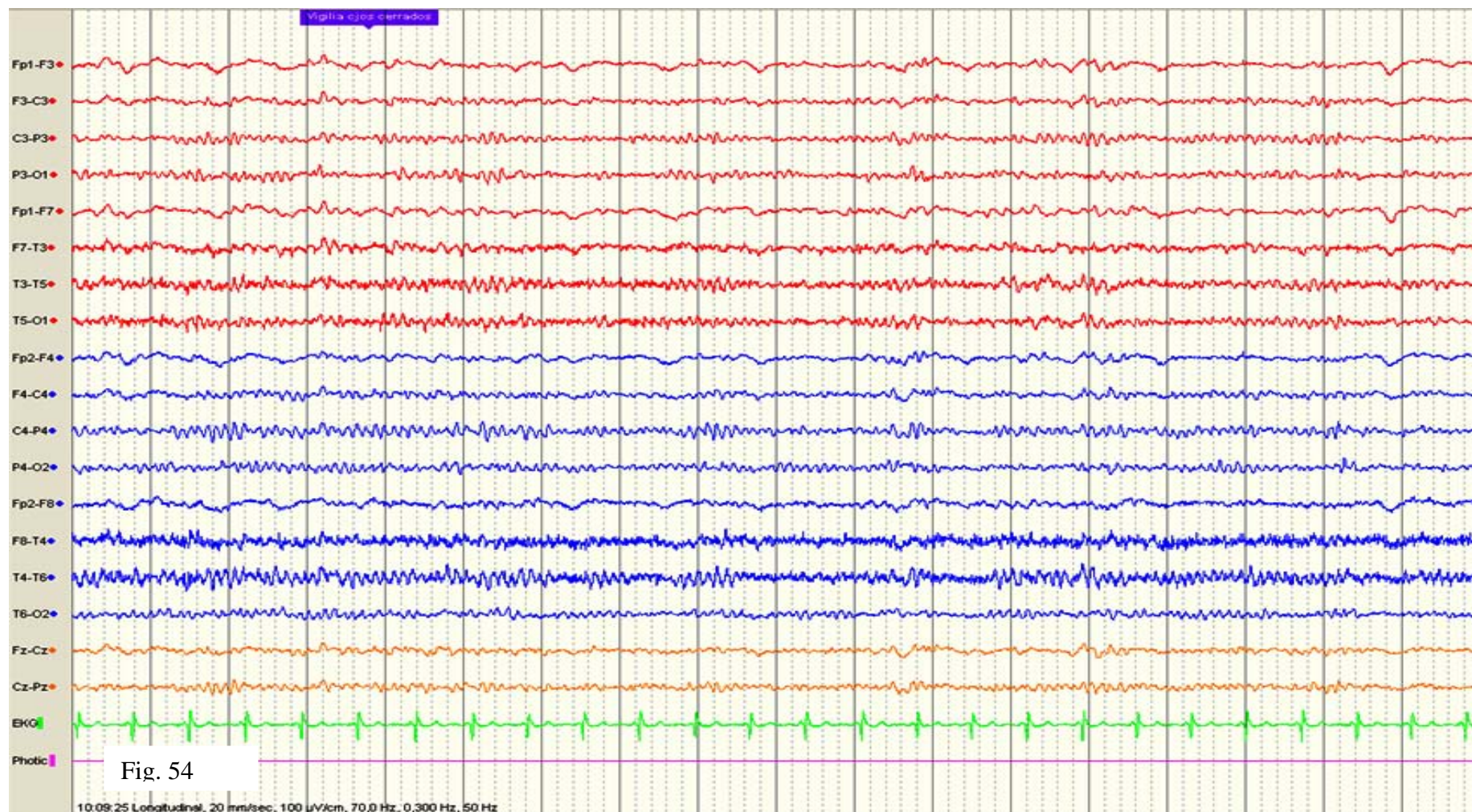


Fig. 54

Fig. 54. Caso de EPC: se registra una actividad de fondo en vigilia con ojos cerrados adecuada y con buena diferenciación topográfica. En este Vídeo-EEG la paciente ya había comenzado el nuevo tratamiento con VPA+LTG+TPX, y se mostró durante el estudio más despierta, hablaba y colaboraba más.

ANOMALÍAS EEG INTERCRÍTICAS
Sleep

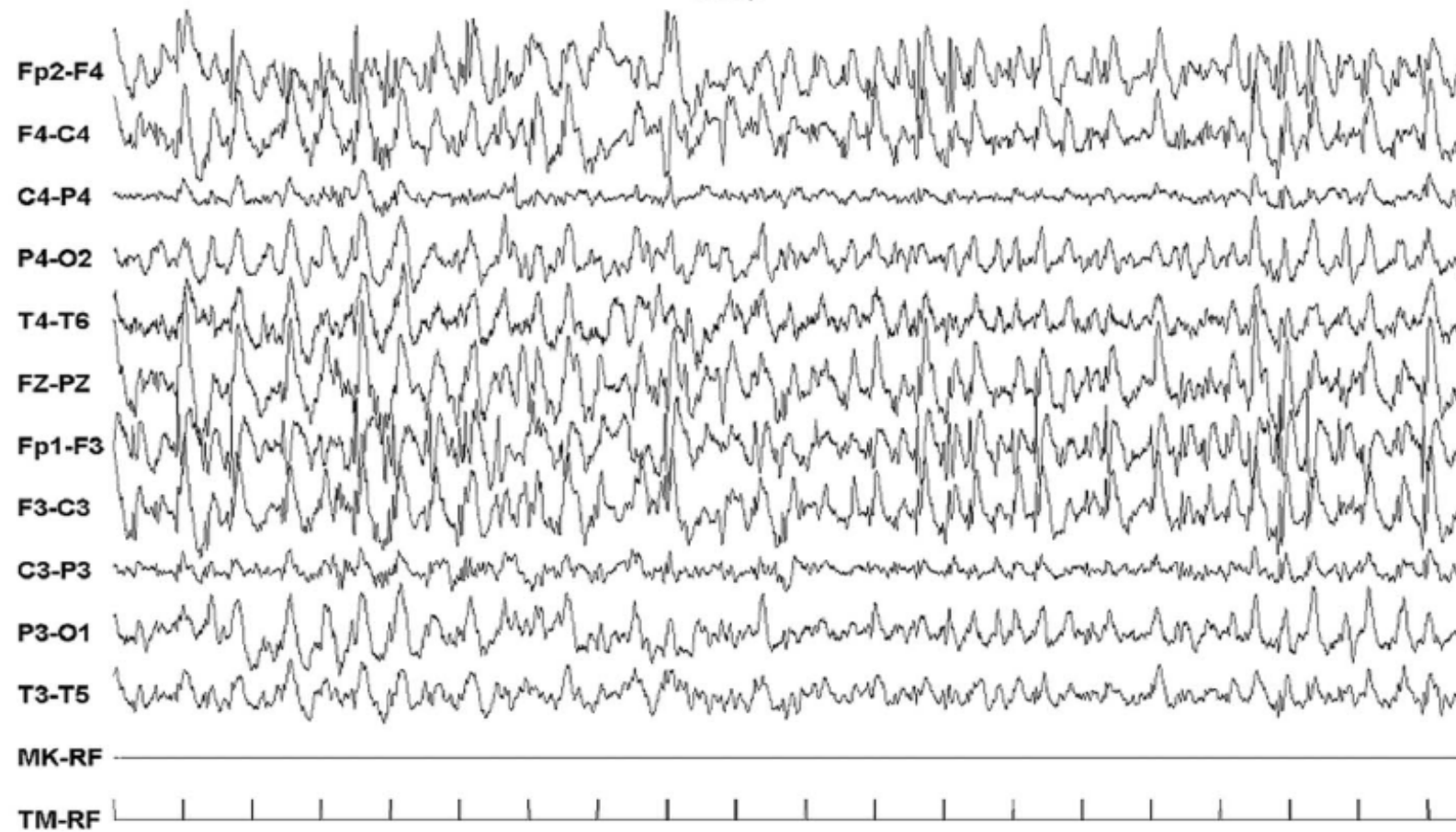
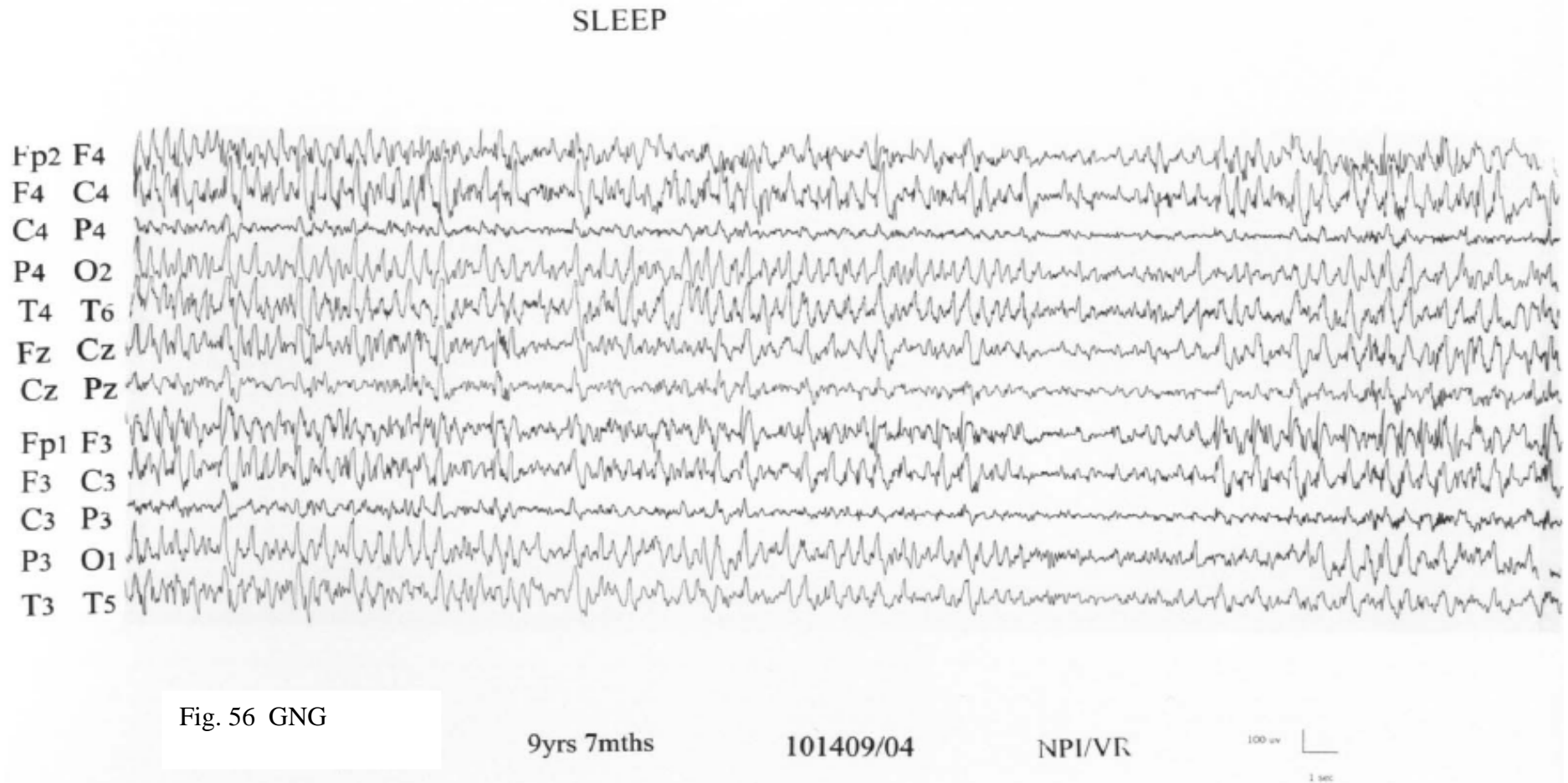


Fig. 55 GNG

9y7m

101409/04

NPI-VR



Figs. 55 y 56. Caso de GNG: se observa durante el sueño la presencia de brotes de punta-onda y polipunta-onda rápida difusa, predominante sobre las regiones anteriores de los dos hemisferios, infraclínico.

Awake

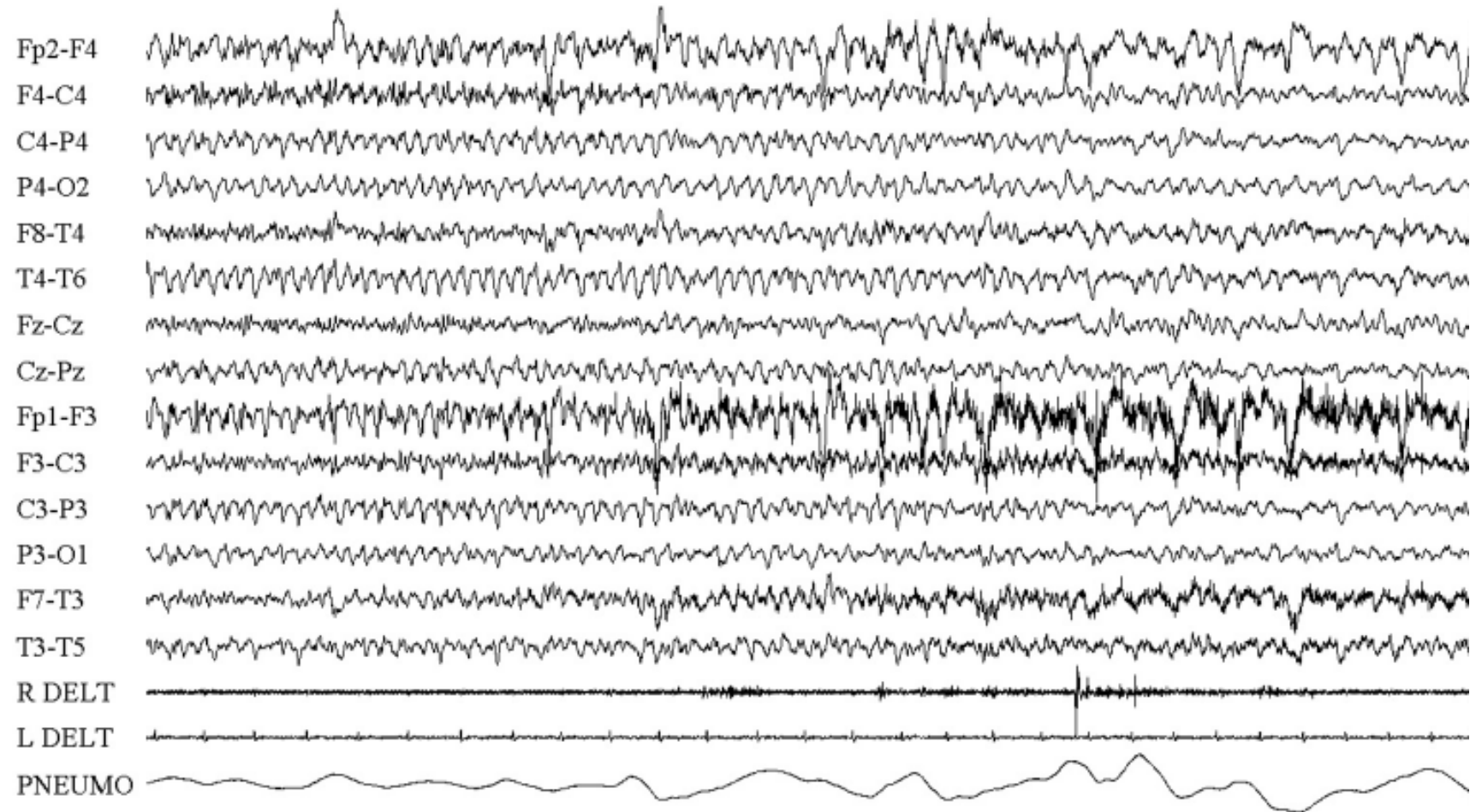


Fig. 57 SF

12 years

112781/07

NPI-VR

Drowsiness

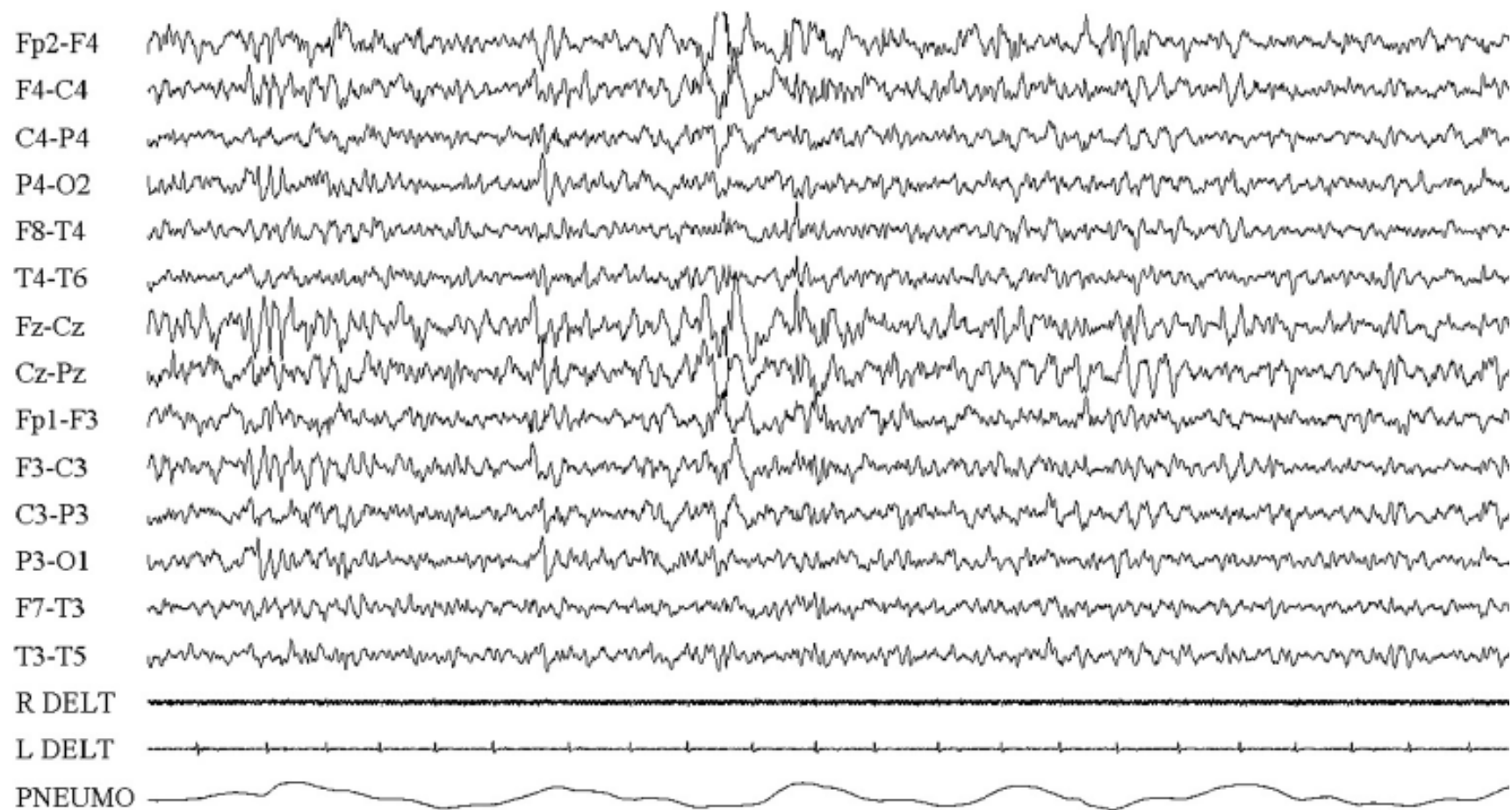


Fig. 58 SF

12 years

112781/07

NPI-VR

SLEEP st. II

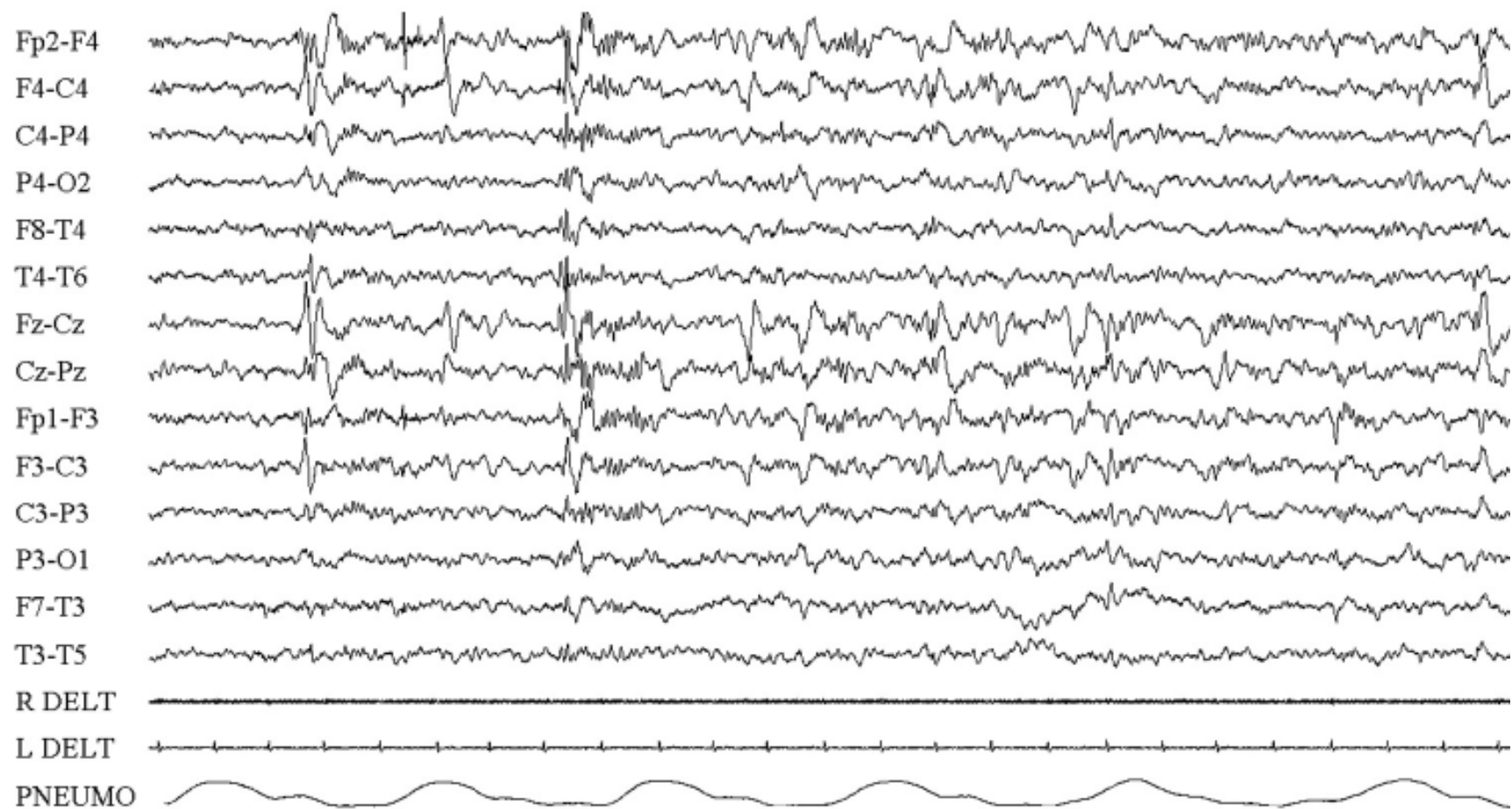


Fig. 59 SF

12 years

112781/07

NPI-VR

SLEEP st. II

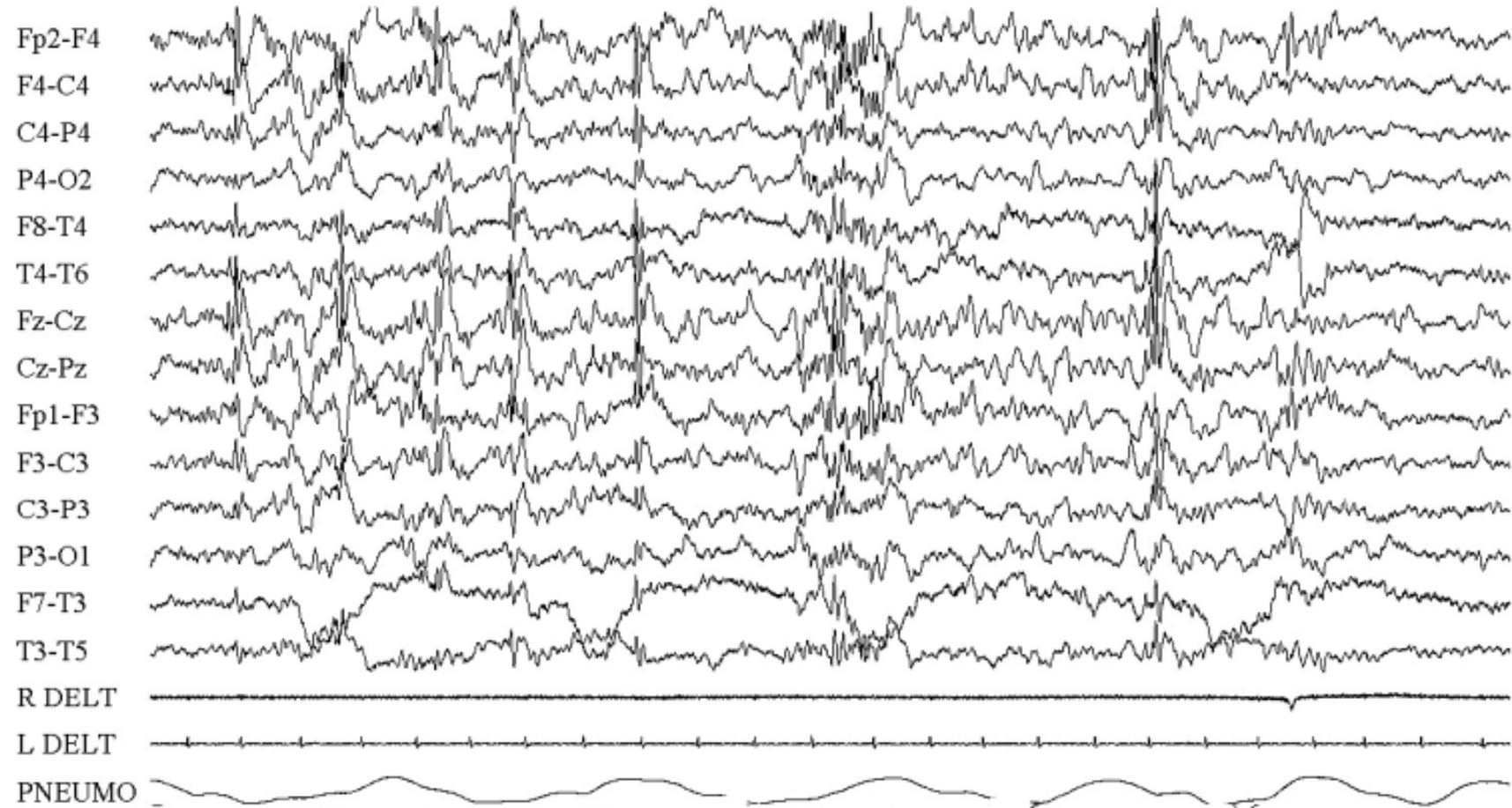


Fig. 60 SF

12 years

112781/07

NPI-VR

SLEEP st. II

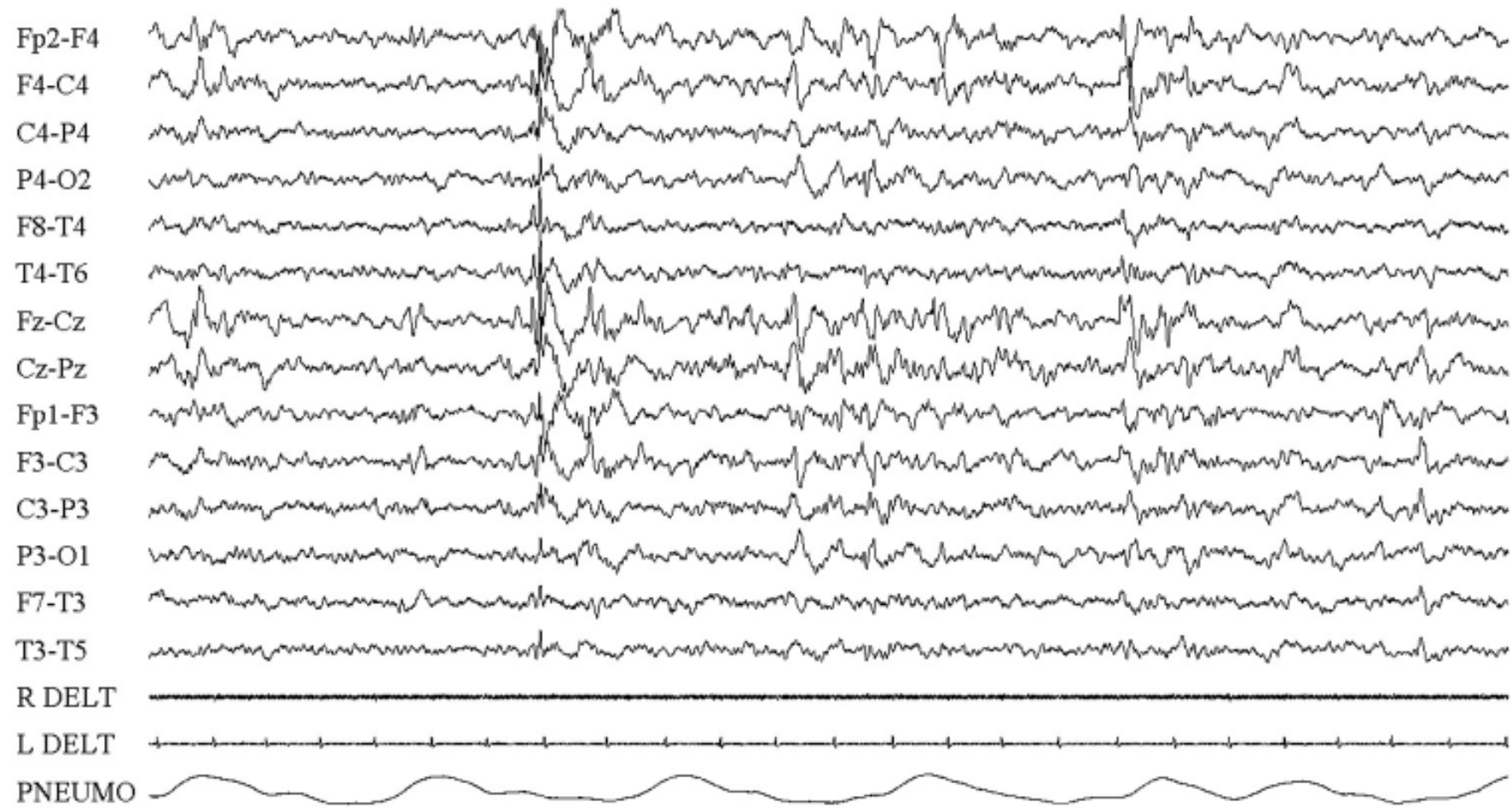


Fig. 61 SF

12 years

112781/07

NPI-VR

AWAKE

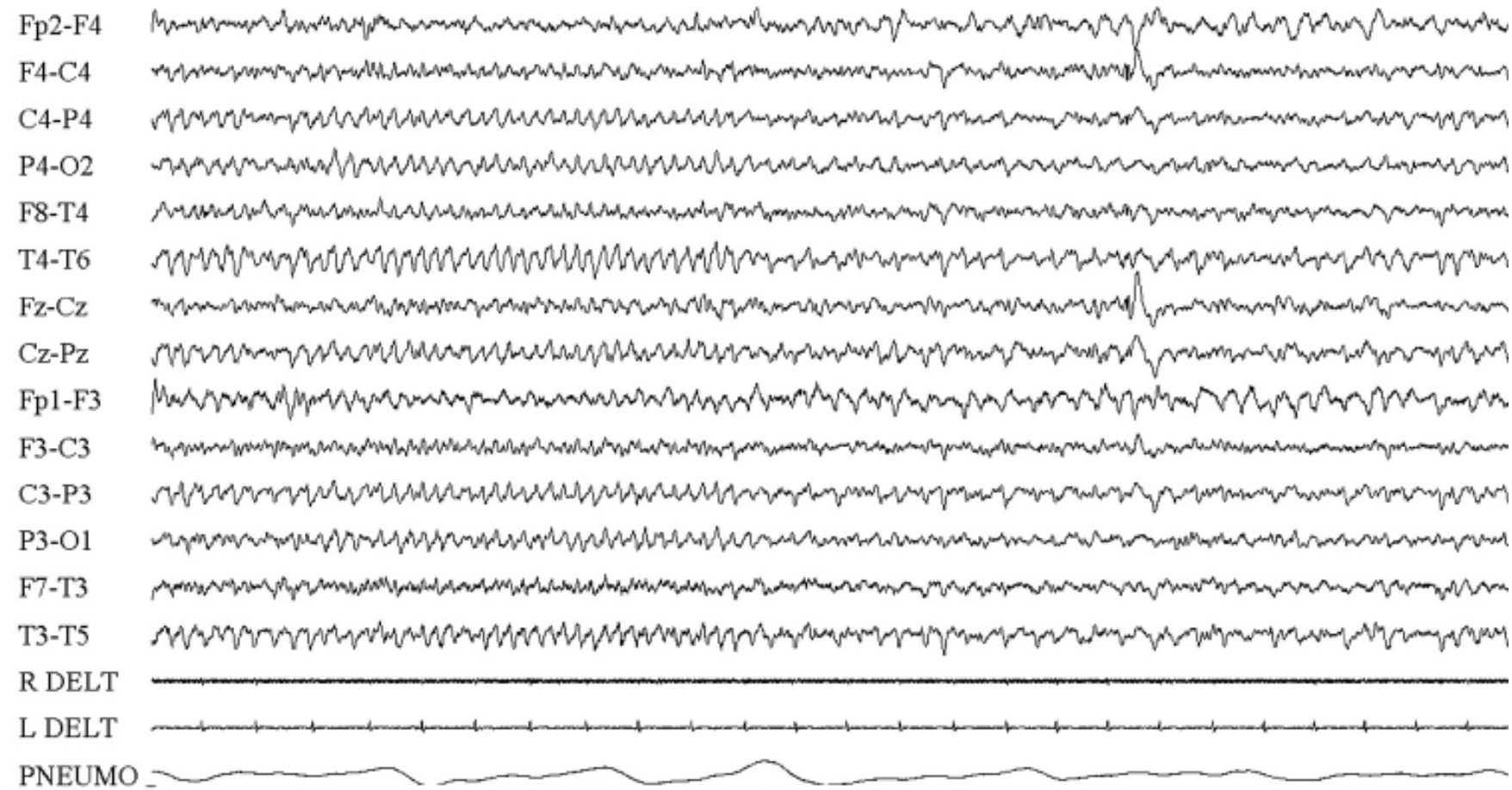


Fig. 62 SF

12 years

112781/07

NPI-VR

AWAKE

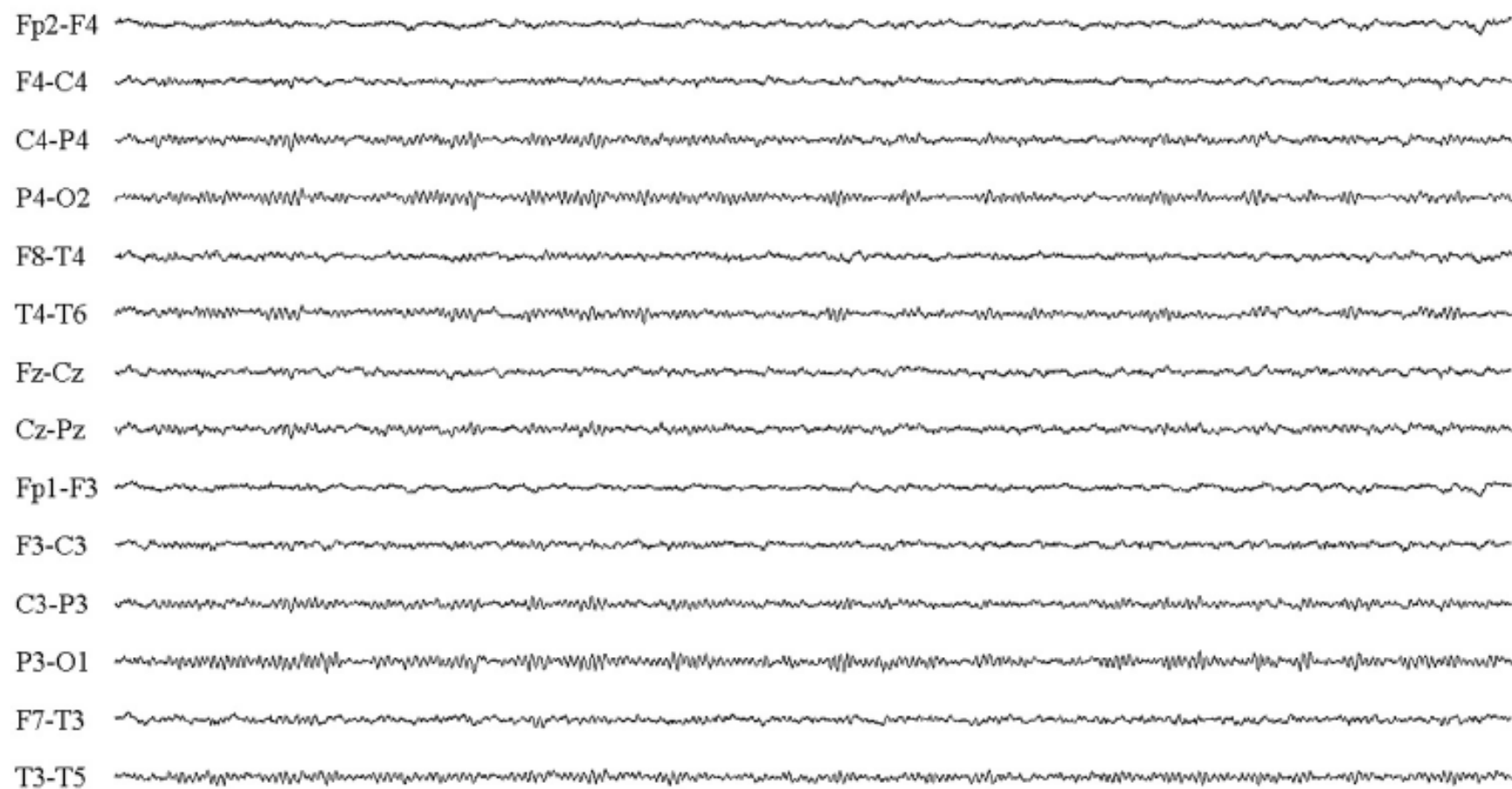


Fig. 63 SF

12 years 8 mths

115382/07

NPI-VR

Awake

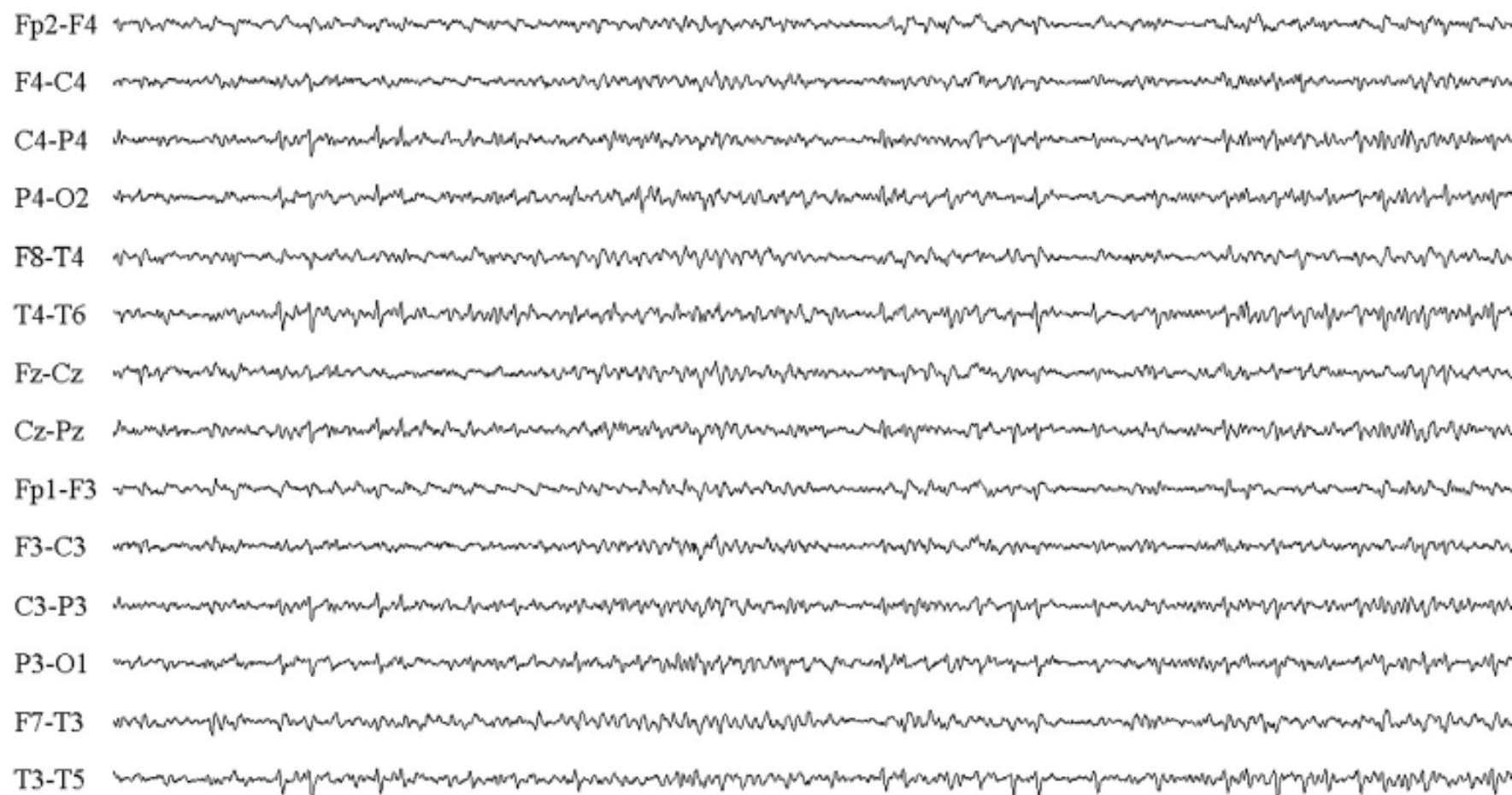


Fig. 64 SF

12 years 8 mths

115382/07

NPI-VR

Sleep st. I

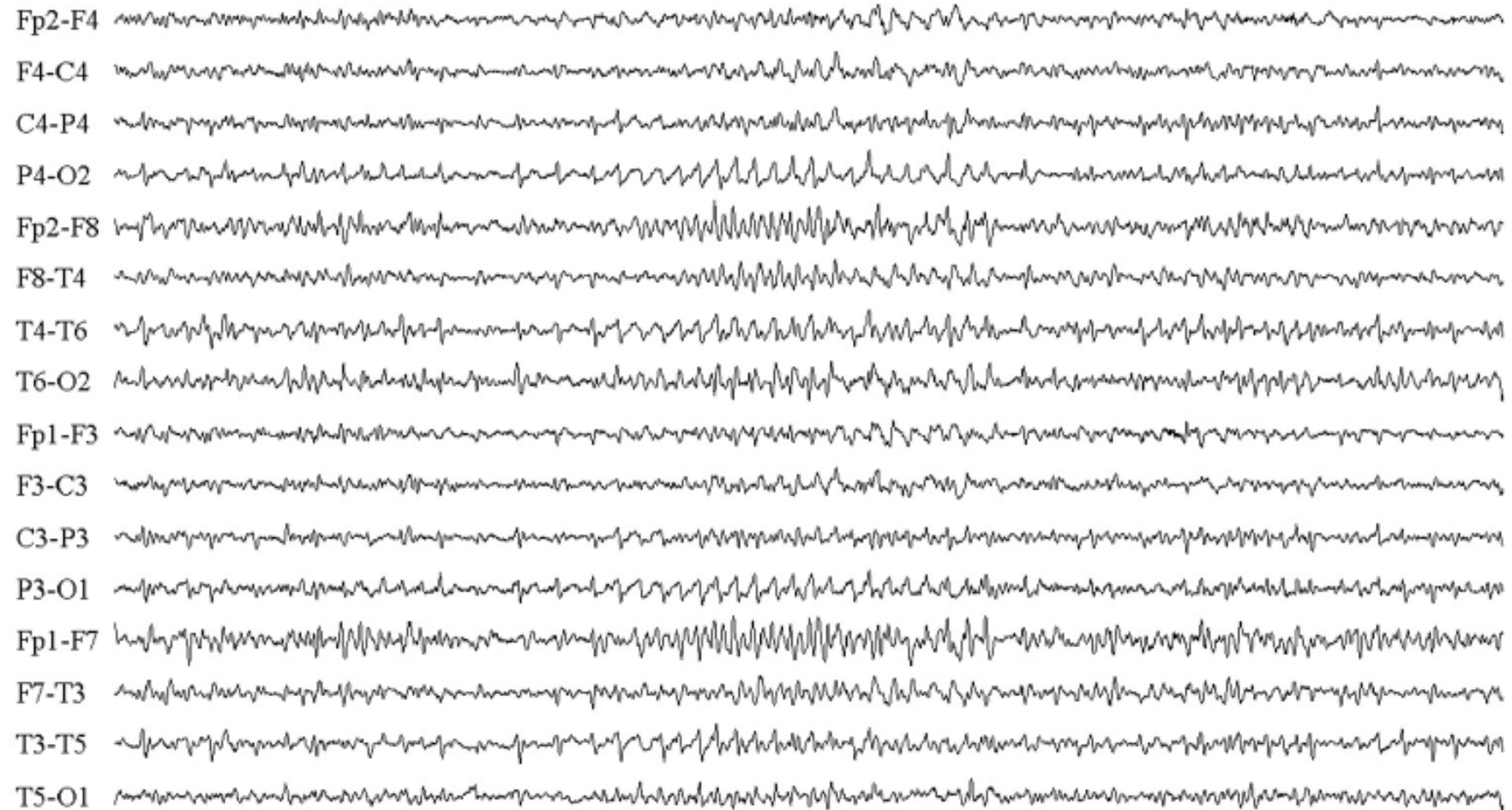


Fig. 65 SF

12 years 8 mths

115382/07

NPI-VR

Sleep st. II

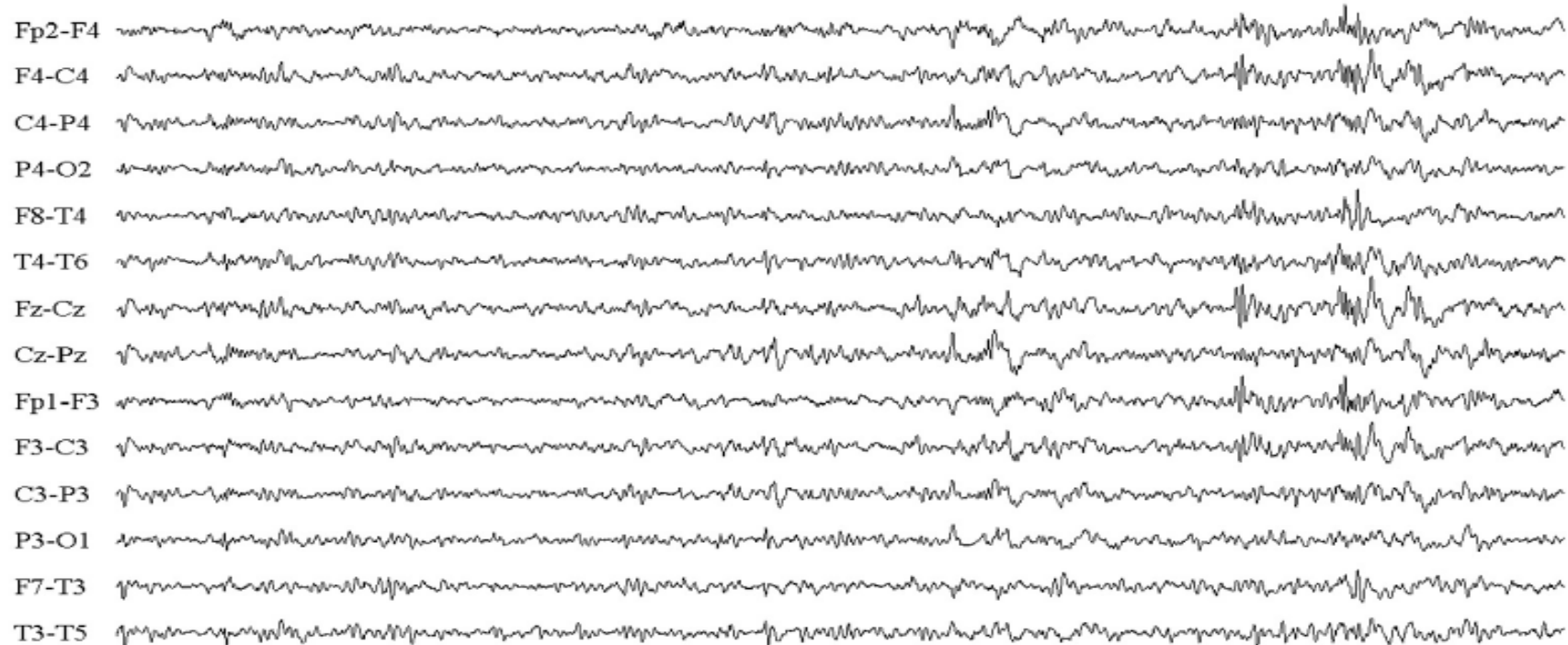


Fig. 66 SF

12 years 8 mths

115382/07

NPI-VR

Figs. 57 a 66. Caso de SF: trazados de vigilia a la edad de 12 años y 12 años y 8 meses que muestran una actividad de fondo simétrica, caracterizada por ritmo alfa occipital a 10 Hz, bilateral, entremezclados con componentes theta a 4-5 Hz, predominantes en regiones centrales y del vértice. No se observan en vigilia claras anomalías paroxísticas epileptiformes (Figs. 29, 34, 35 y 36) Durante el inicio de sueño se registra una actividad rítmica o pseudorrítmica continua, principalmente en regiones temporales y parietales posteriores de los dos hemisferios (Figs. 30 y 37). Durante la fase 2 de sueño NREM se observa una marcada reducción de la actividad theta descrita previamente, y la aparición de paroxismos de punta-onda y polipunta-onda difusos, predominantes en las regiones anteriores de los dos hemisferios, no correlacionadas con cambios clínicos evidentes (Figs. 31, 32, 33 y 38)

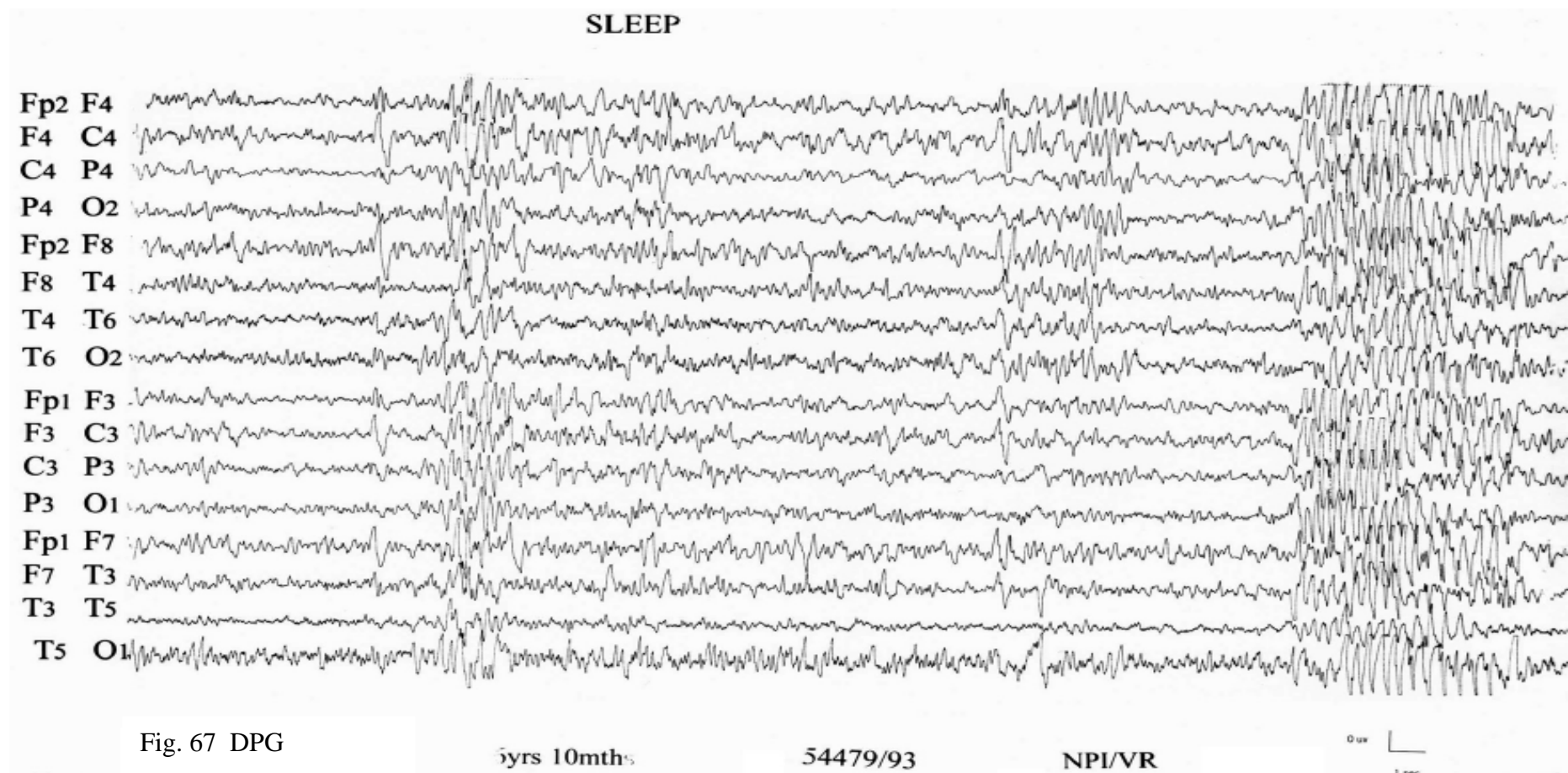


Fig. 67. Caso de DPG: durante el sueño se registra la aparición de brotes breves de ondas delta de morfología angular, difusos, con predominio en las regiones anteriores de los dos hemisferios, aparentemente sin correlato clínico. En la fase 2 de sueño NREM se registran paroxismos de punta-onda en las regiones anteriores de los dos hemisferios, que se hacen difusas ocasionalmente, sin claras manifestaciones clínica asociadas.



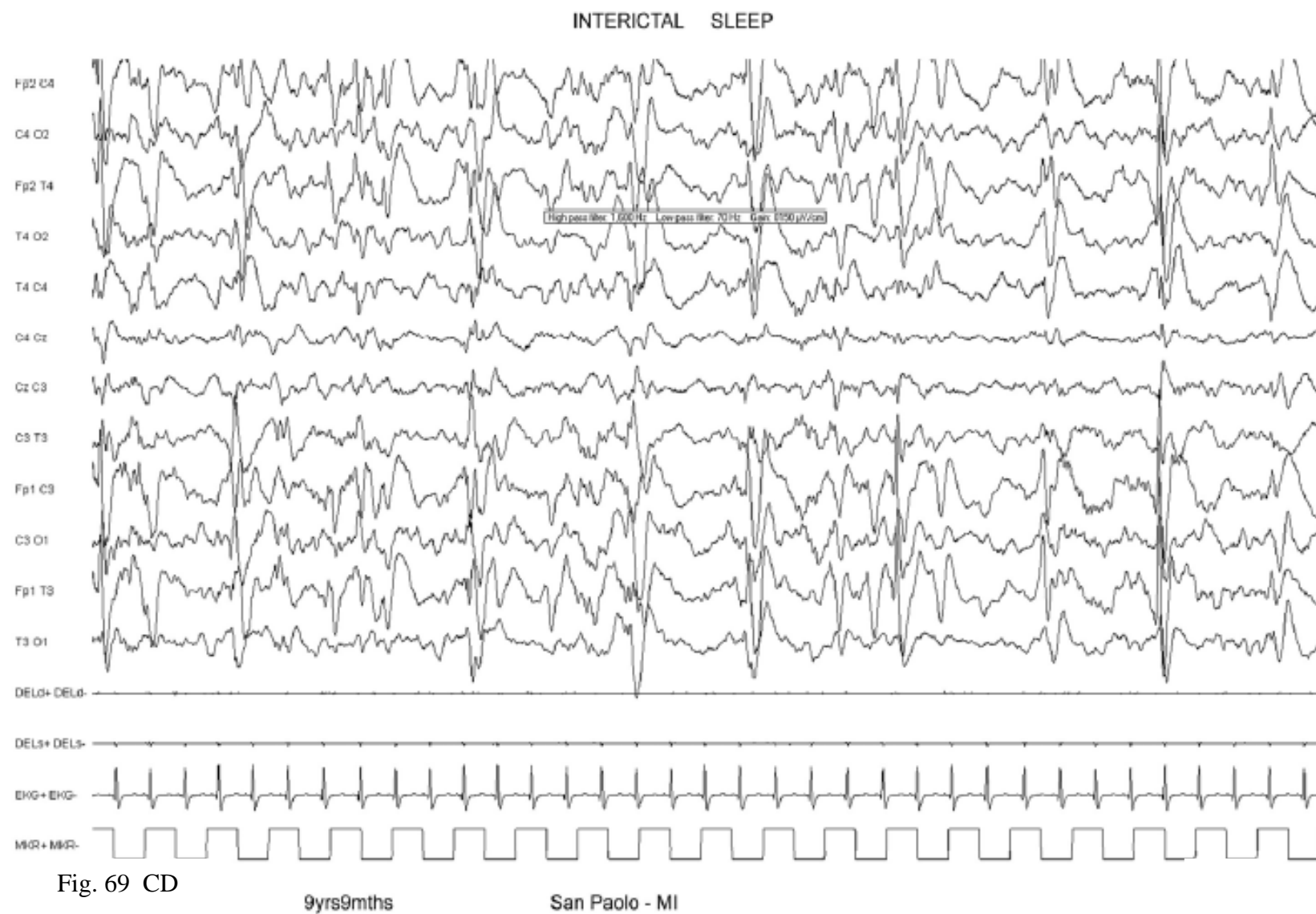


Fig. 69 CD

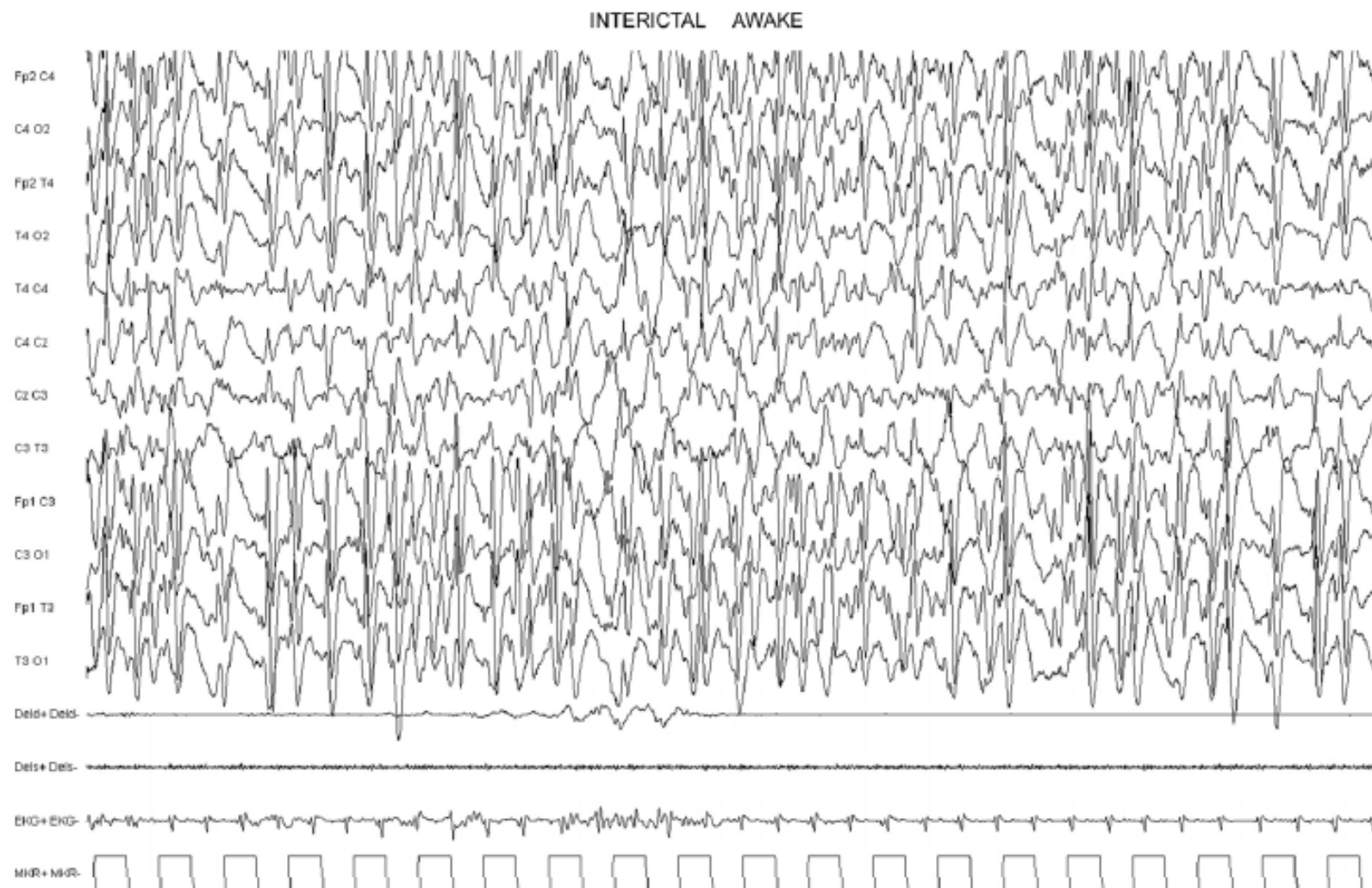
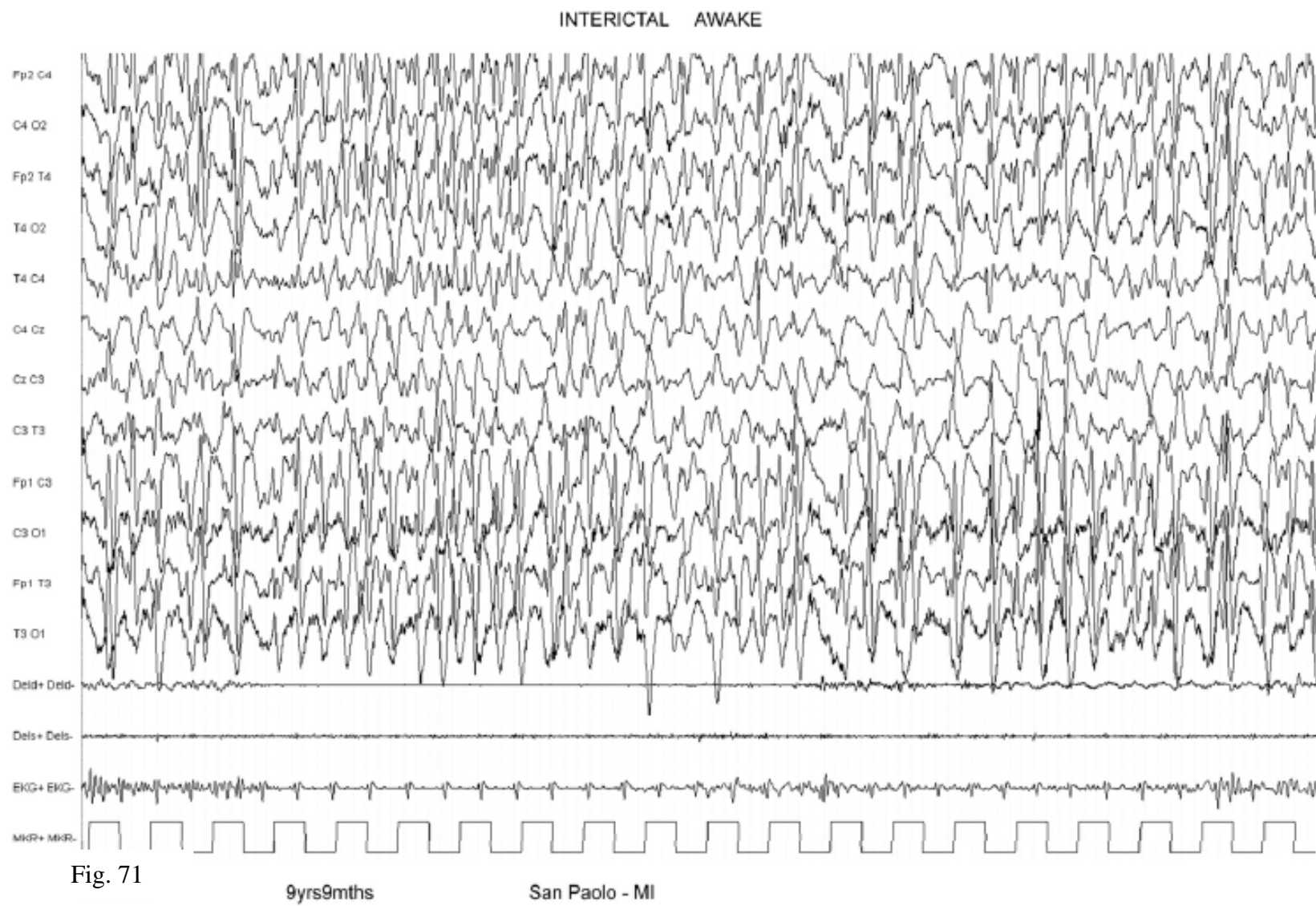


Fig. 70 CD

9yrs9mths

San Paolo - MI



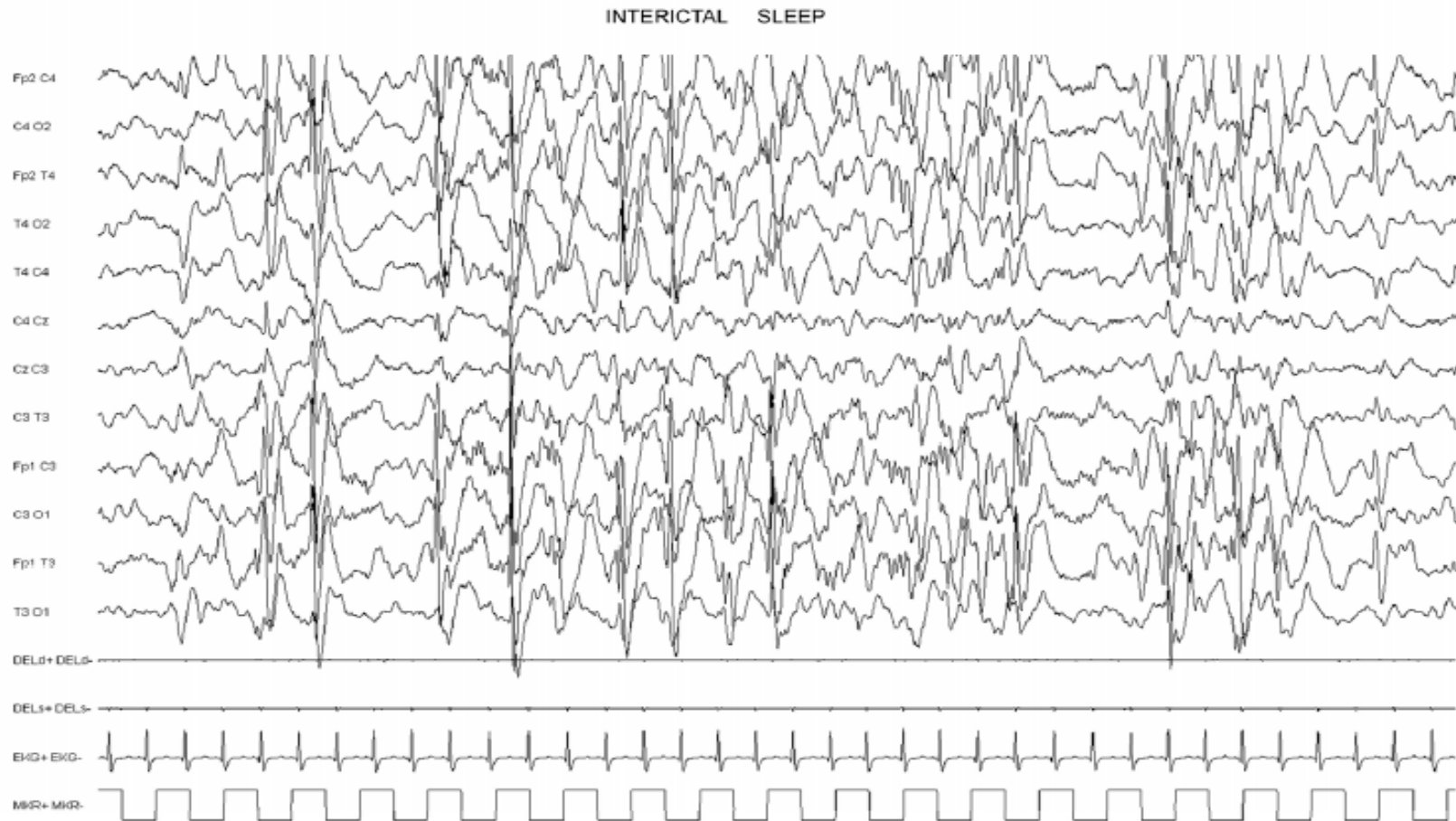


Fig. 72 CD

9yrs9mths

San Paolo - MI

Figs. 68 a 72. Caso de CD: fragmentos de trazado EEG durante la vigilia y el sueño, en los que se observa una actividad de fondo escasamente diferenciada topográficamente, y que se caracteriza por la presencia de anomalías paroxísticas subcontinuas de tipo Punta-Onda, de frecuencia variable entre 3 y 4-5 Hz, con predominio en regiones frontales bilaterales.

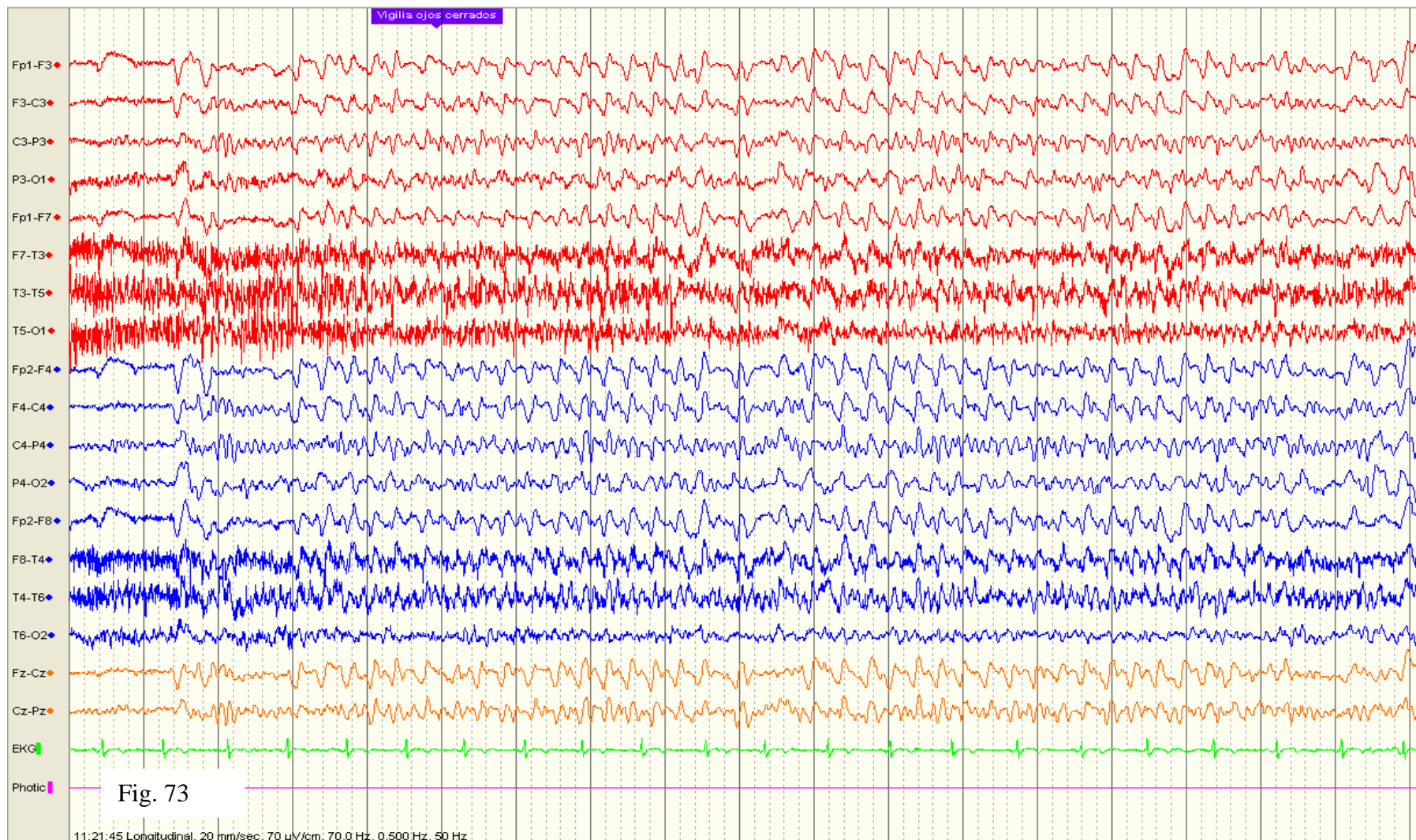
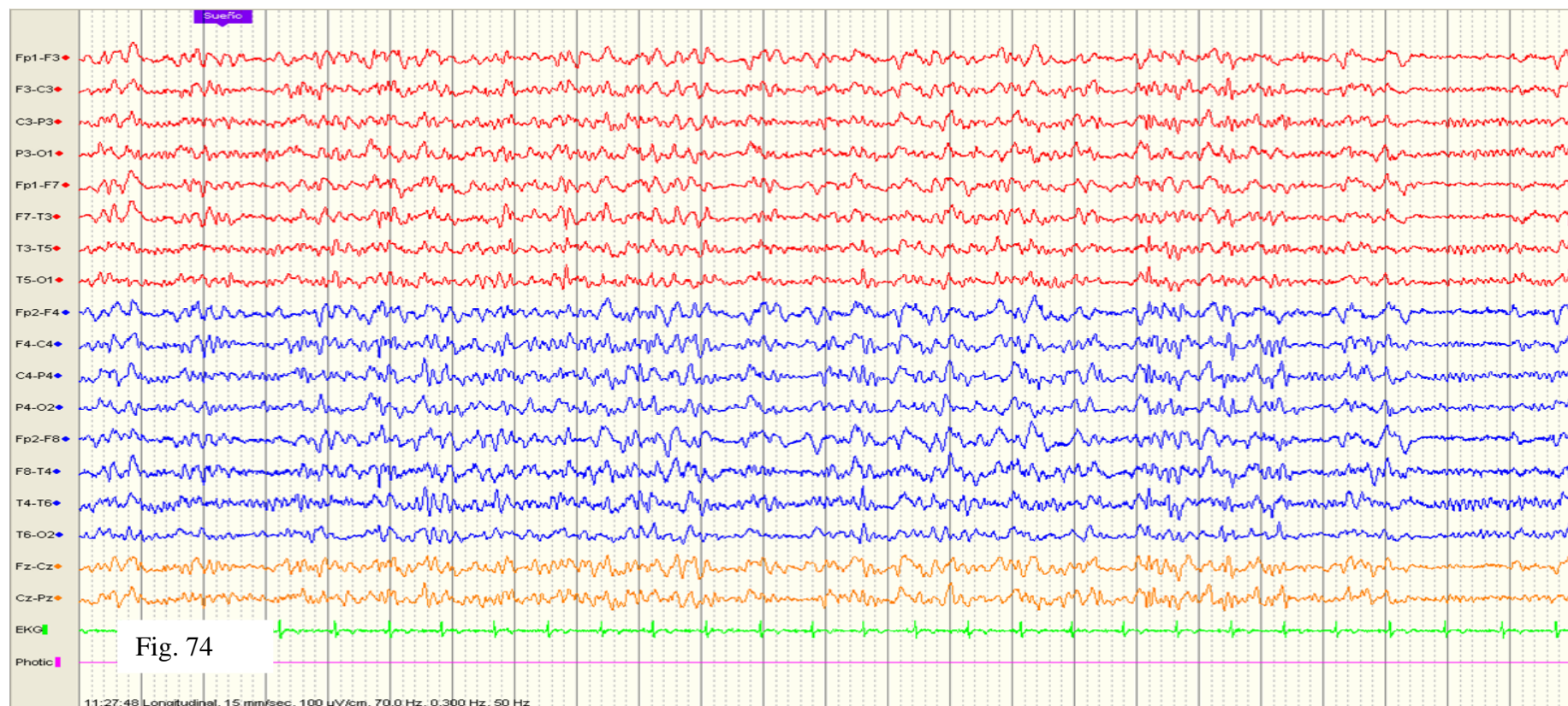


Fig. 56



Figs. 73 y 74. Caso de EPC: En este registro se observa tanto en vigilia como en sueño, una actividad rítmica subcontinua delta a unos 3 Hz, que se expresa de manera generalizada, síncrona y simétrica en los dos hemisferios, mostrando mayor amplitud en regiones anteriores, y algo más en regiones fronto-rolándicas, asociándose a dicha actividad delta algunas ondas theta que en ocasiones adquieren morfología aguda. No se registra una actividad de fondo con adecuada diferenciación topográfica en vigilia, ni se identifican los grafoelementos fisiológicos de fases de sueño NREM. La paciente no presentaba manifestaciones clínicas asociadas salvo una actitud muy apática, con respuestas lentas y muy simples. Durante este estudio la hiperventilación desencadenó una crisis electro-clínica con características EEG similares a las de otra crisis que describo más adelante, y que clínicamente se acompañó de afasia.

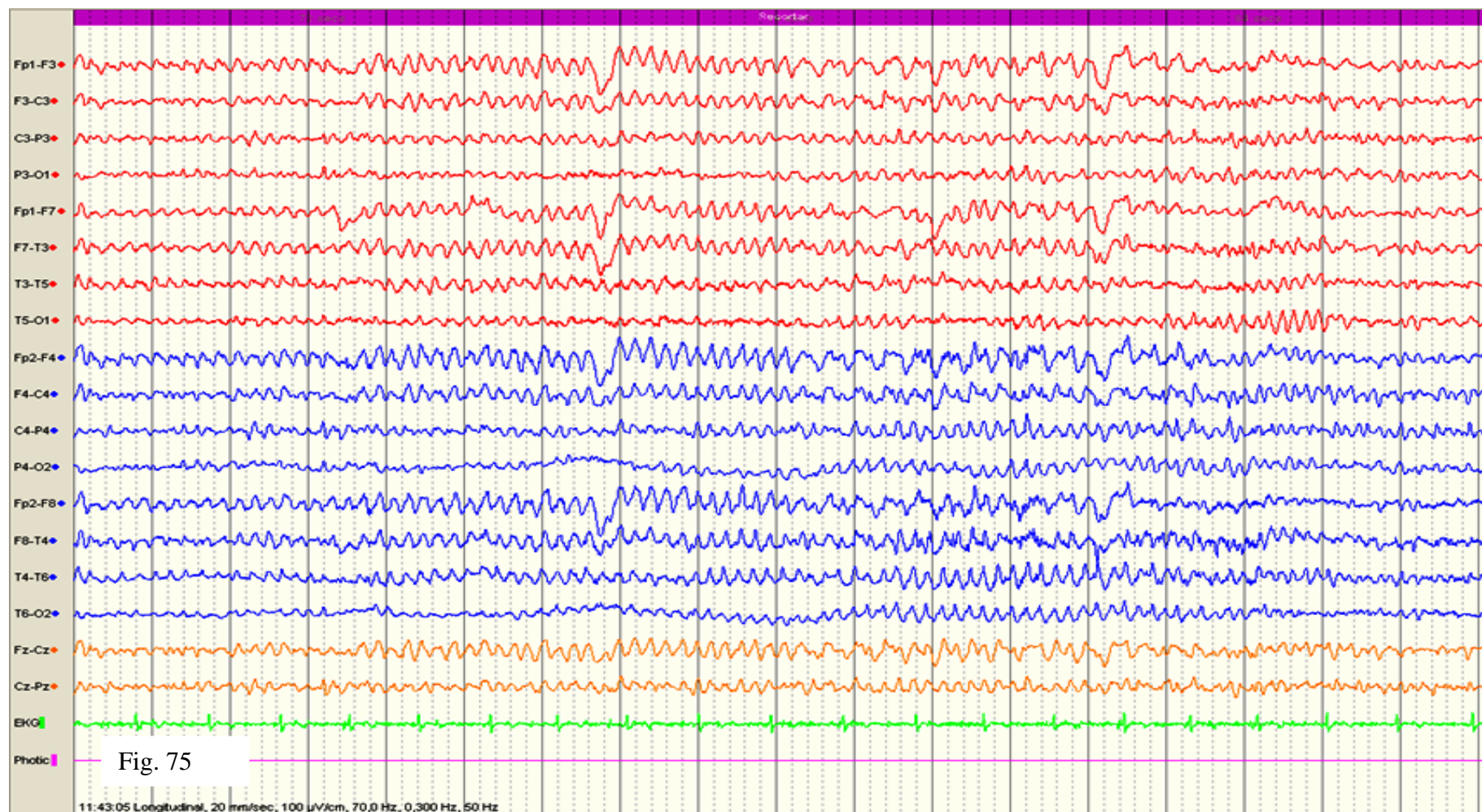
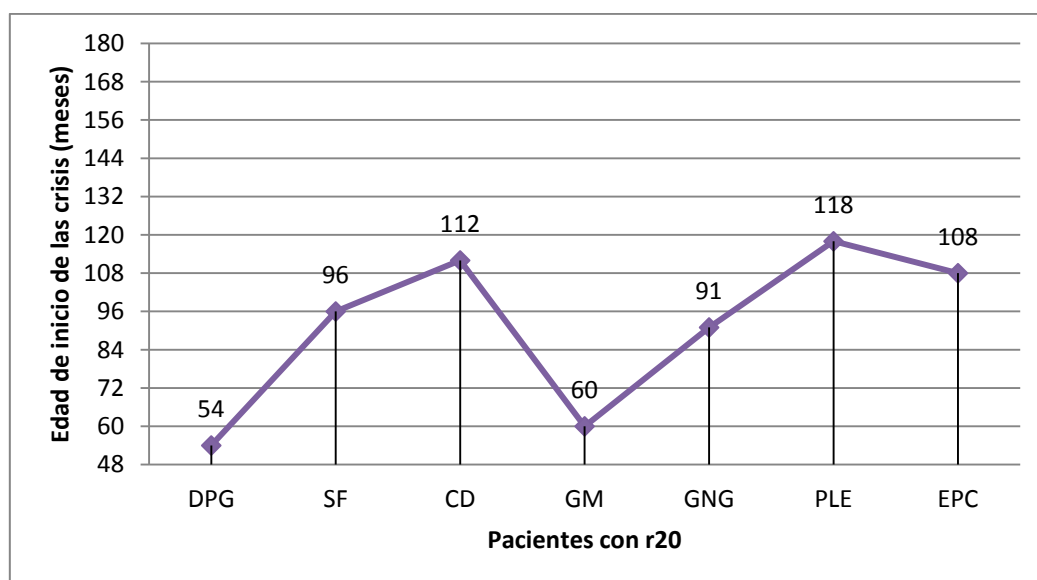


Fig. 75. Caso de EPC: Se observa una actividad theta rítmica a unos 5 Hz, de mayor amplitud en regiones anteriores de los dos hemisferios, que se ha visto también en otros casos de r(20), como en S.F.

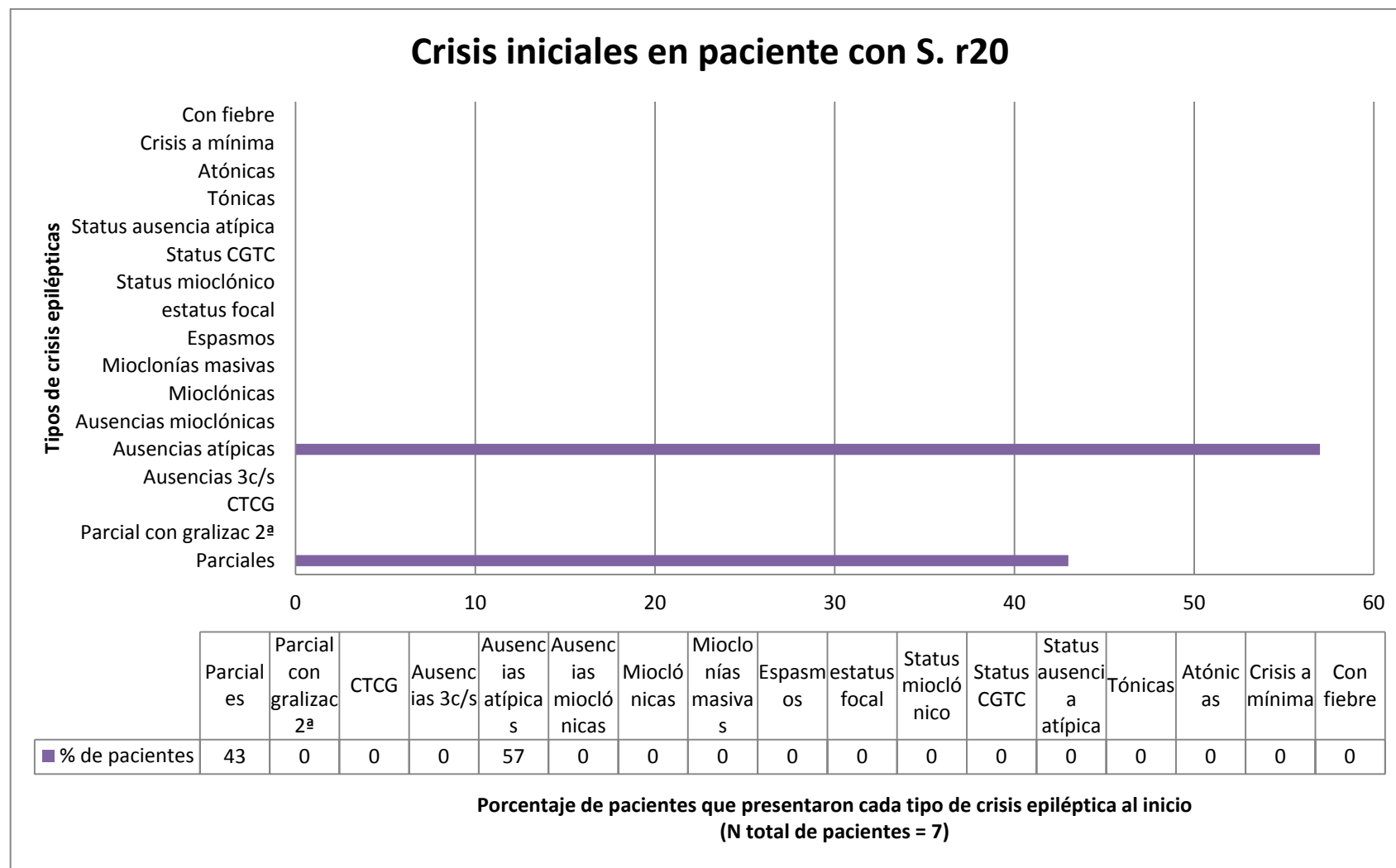
Otros datos generales del cuadro neurológico

- Alteraciones radiológicas: se observaron anomalías radiológica de tipo estructural en 1 de los 7 casos (14%), en el caso de la paciente adulta (EPC) por atrofia cerebelosa. Se pueden ver más detalles en la tabla 6.
- Dismorfismos: sólo se describieron dismorfismos en 1 de las 7 pacientes (14%), por lo que la presencia de dismorfismos típicos no es una característica del cuadro neurológico que pueda ayudar a orientar el diagnóstico de qué tipo de alteración cromosómica pueda tener una paciente con r20.
- Déficit cognitivo: todas las pacientes presentaron un déficit cognitivo leve, que se hizo evidente tras el inicio de las crisis epilépticas, no habiéndose encontrado previo al inicio de las crisis, menos en un caso que presentaba un déficit cognitivo medio, que fue el caso de la paciente diagnosticada en edad adulta, con más de 30 años de evolución de la epilepsia, y con un seguimiento médico no muy estricto, ya que no se supo la etiología de su epilepsia hasta los 43 años de edad, pero que incluso esta paciente tenía informes de cuando era niña en los que se describía una evolución psicomotora normal hasta el inicio de las crisis.
- Alteraciones del lenguaje: no se observaron déficits del lenguaje de ningún tipo en estas pacientes, salvo en los casos en los que presentaron estados de mal epiléptico no convulsivos muy prolongados, en los que presentaban alteraciones del lenguaje durante esa situación, y que tras finalizar el estado de mal epiléptico volvían a presentar un lenguaje normal.
- Alteraciones motoras: no se describieron alteraciones motoras en estas pacientes salvo en dos casos en las que se vio una ataxia (29%), y una de ellas es la paciente adulta, en la que no se sabía bien si podría estar en relación con un efecto secundario de la medicación antiepiléptica que tomaba desde hacía tantos años.
- Se registró un trazado EEG compatible con una encefalopatía epiléptica en el 100% de las pacientes, pero habría que aclarar que hago referencia a los períodos en los que se les registraban situaciones de estado de mal epiléptico de ausencias atípicas prolongados, ya que en concreto en este síndrome llama la atención que en los registros EEG intercríticos la actividad de fondo es normal, cosa que no es tan habitual en el resto de alteraciones cromosómicas, en las que casi siempre presentan alteraciones más o menos importantes en los trazados EEG intercríticos.

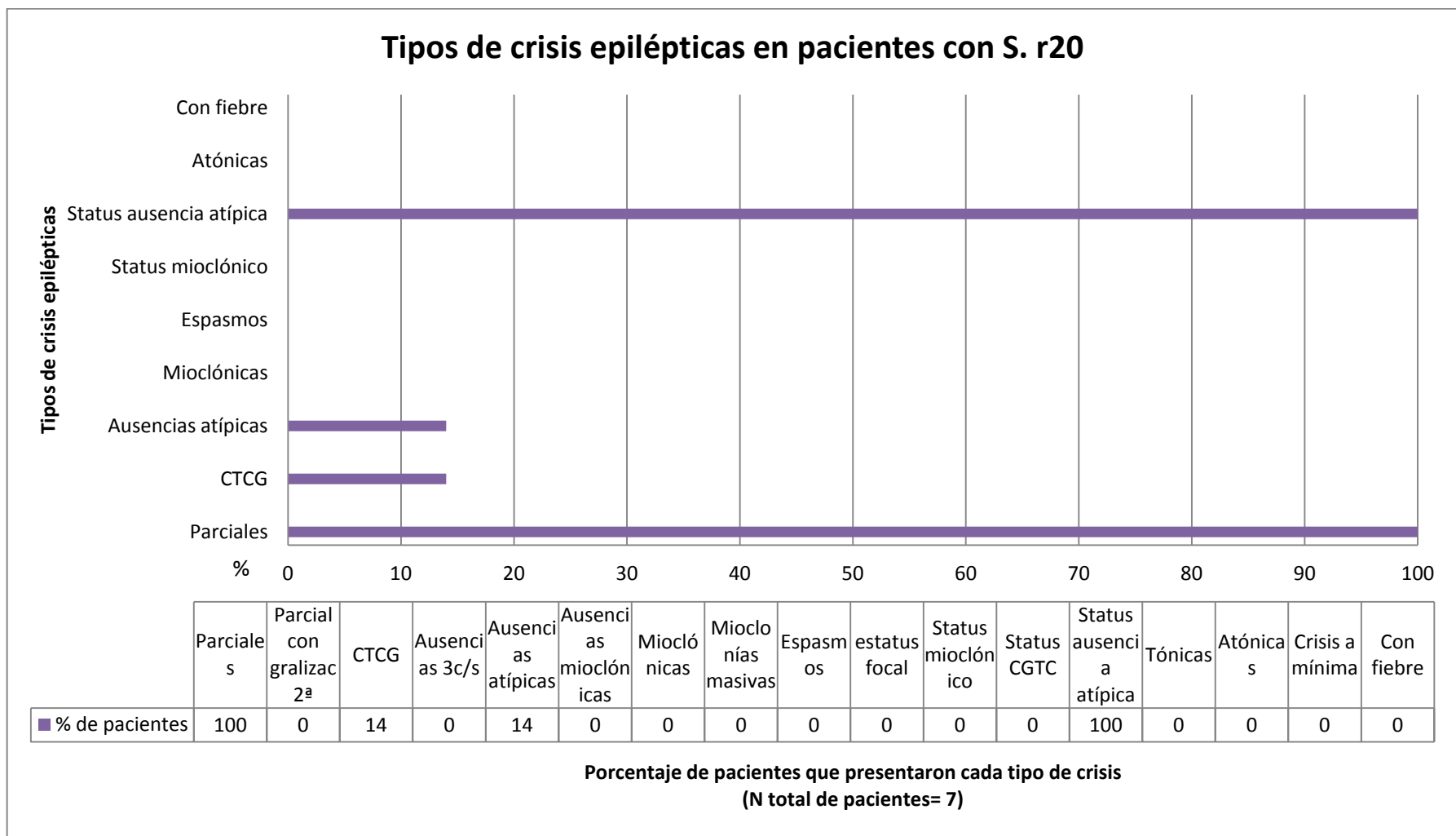
GRÁFICAS



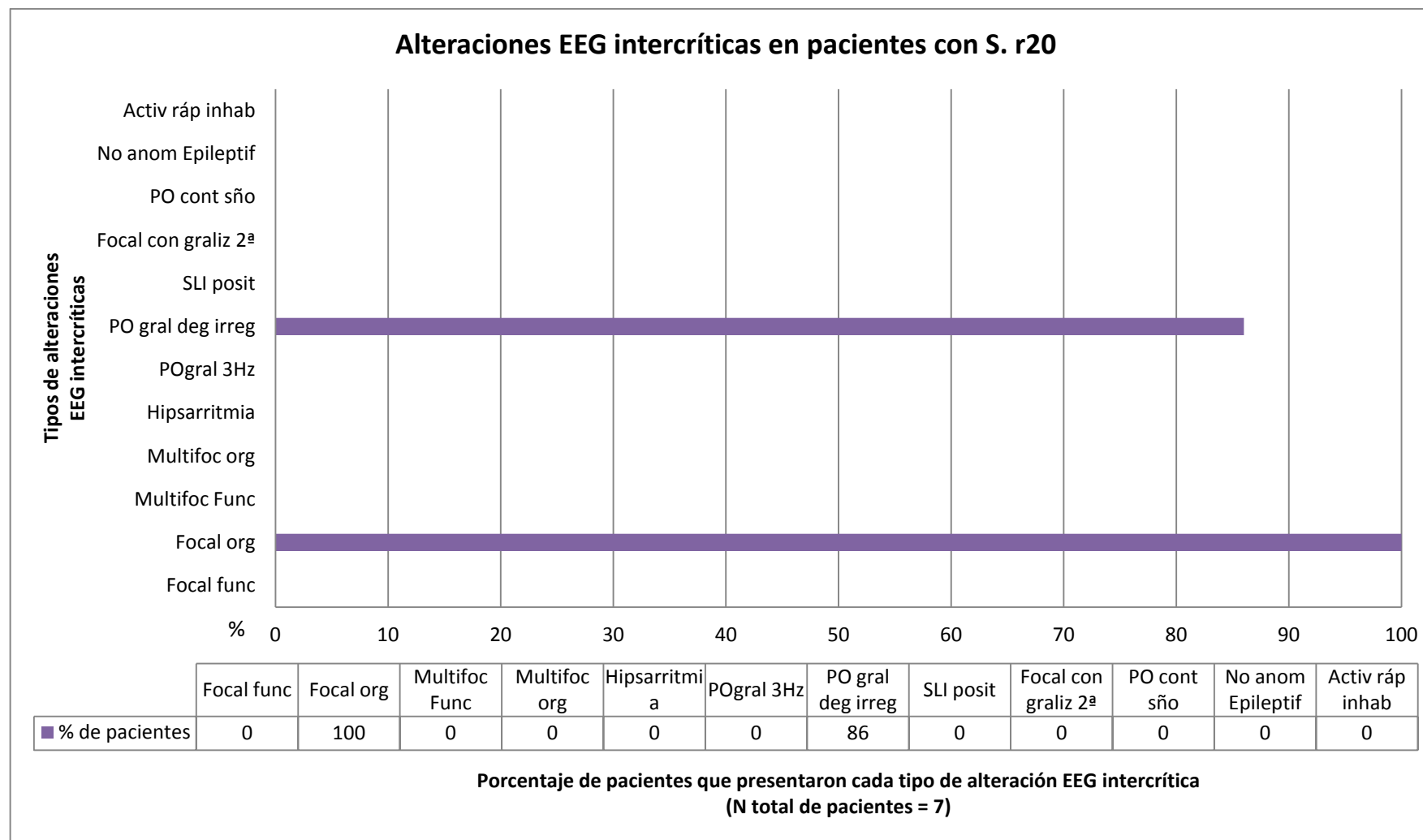
Gráfica 13.- Edad de inicio de las crisis en las pacientes diagnosticadas de S.r20. (eje horizontal: iniciales de las pacientes; eje vertical: edad de inicio de las crisis epilépticas expresada en meses)



Gráfica 14.- Tipos de crisis epilépticas descritas en las pacientes diagnosticadas de S.r20 al inicio del seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 15.- Tipos de crisis epilépticas descritas en las pacientes diagnosticadas de S.r20. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 16.- Tipos de alteraciones EEG intercríticas en las pacientes diagnosticadas de S.r20. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de anomalías EEG intercrítica; eje vertical: tipo de alteraciones EEG intercríticas)

Tabla 6.- Tabla de síntesis de las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas de S.r20

Nombre (pacientes r20)	D.P.G.	S.F.	C.D.	G.M.
F. Nacimiento	26/12/1986	12/01/1995	30/05/1995	28/02/1998
Sexo	F	F	F	F
Cariotipo	Mosaico:46,XX,r(20) [26]46,XX [24]	Mosaico:46,XX,r(20) (p13,q13) [12] 46,XX [38]	Mosaico: 46,XX,r(20) [53] 46,XX [47]	Mosaico:46,XX,r(20) (p13q13.3) 60% 46,XX. 40%
Edad 1ª crisis (meses)	4 a y 6m	8a	9 a 4m	5 a
Tipo 1ª crisis	Crisis parciales bifrontales	Ausencias atípicas	Focal bifrontal	Parcial tónica con generalización 2ª
Evolución de las crisis	1999 (Siena. 13 a) → crisis parciales simples de focalidad bifrontal. Estado de mal epil no convulsivo. Cefalea frontal antes de las crisis Alucinaciones visuales	Estado de mal epiléptico no convulsivo bifrontal con generalización 2ª (11 a 4m). Crisis frontales. Expresión de miedo y grito en algunas crisis. Cefalea o malestar inespecífico asociado a algunas crisis Más en la tarde-noche	9 a 9m: Estado de mal epiléptico no convulsivo. Crisis fronto-temporales. Expresión de miedo y grito en algunas crisis.	2003: Crisis fronto-temporales. 12/2007 (9 a 10m): Estado de mal epiléptico no convulsivo. Crisis en vigilia y sueño. Cefalea postcrítica. Expresión de miedo y alucinaciones durante las crisis.
Edad última visita	13 a	13 a 5m	10 a 2m	10 a 5m
Crisis última visita	Sí	Sí	Sí, esporádicas en sueño, a veces prolongadas.	Sólo crisis de corta duración. No más crisis prolongadas.
Duración seguimiento	9 a aprox	5 a 6m aprox	1 a aprox	5 a 5m
Edad última crisis				
RX	TC, RMN, SPECT, RX columna→ N	RMN 2006: N	RMN→ alt SPECT→ alt temporal mesial izda.	Eco grav, TAC, RMN, RX torax→N RMN 2007→ leve alt témporo-basal izda.de significado incierto.
Antecedentes familiares	-		-	-
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Inducido	Inducido 40sem
Embarazo	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Patológico	Sin alteraciones
Dismorfismos	“Acceno a pterigio del collo”	No	No	No
Malformaciones	No	No	No	No
Retraso mental	No	No	No	Leve
Lenguaje	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones	
Hipotonía	No	No	No	Sí
Ataxia	No	No	No	Sí
Otras alteraciones neurológicas	EN: N	2006:QIT 113	2004→ alt lenguaje→ reinicia a	Ataxia, Hipotonía difusa,

	1993→DP normal. 1997→QIT:73 1999→DP al límite de lo normal.	2007:QIT 105 2008:QIT 90 Dificultad en la memoria a corto plazo.	hablar desde la mitad de abril 2005. 2005:QIT 80	Hiperlaxitud ligamentosa, Retraso mental leve. 2005: QIT 71 → retraso cognitivo con perfil disarmónico.
Alteraciones psiquiátricas	Ansia e inseguridad.	No	2004→déficit de atención, bulimia,miedos	Problemas comportamentales
EEG intercrítico	1993→ α 8-9Hz más theta 3-4Hz. Sueño: ondas delta angulares, difusas, predominantes en las regiones anteriores de los dos hemisferios. PO en regiones anteriores de los dos hemisferios.	α = 9-10Hz Ondas agudas bifrontales. Theta angular P-O bilat que aumenta con HPN. Theta entremezclado con PL subcontinua T-P bilateral. Theta a 4-5Hz en vértice. Sueño: theta angular a3Hz T-O, T-P bilat. PO e PPO difusas.	α = 8-12Hz. Secuencias de ondas agudas y punta seguida de onda lenta irregular a 3-5 Hz, bifrontal y central, leve prevalencia izquierda, se incrementan con la HPN y el sueño.	α = 8-9Hz con theta a 6-7Hz Secuencias de PO a 2-3Hz de duración variable en regiones frontales bilaterales. Theta inhabitual a 6 Hz Fronto-Central bilateral durante brotes largos.
EEG crítico	1993→ PO degradada difusa en hemisferio izdo y que difunde a la región F-T del hemisferio dcho. Disartria. 20'. 1999→ Episodio crítico de inicio bifrontal.	Episodio crítico de inicio bifrontal→ Theta sinusoidal a 7Hz, difusa, prevalente sobre regiones frontales de los dos hemisferios→ tras 5-6s PO di amplio voltaje a 2-5Hz prevalente en regiones anteriores bilateral→ ondas lentas angulares	Episodio crítico de inicio bifrontal: PO difusa irregular bilateral→ reducción voltaje→ actividad rápida reclusante más amplia frontal→ PO frontales bilaterales→ delta bifrontal prevalente a la izquierda.	PO amplio voltaje difusa→ theta aguda difusa→ amplio delta a 1'5Hz intremezclados con elementos de punta rápida.

Nombre (pacientes r20)	G.N.G.	P.L.E.	E.P.C.
F. Nacimiento	26/06/1994	27/02/1992	18/08/1964
Sexo	F	F	F
Cariotipo	46,XX,r(20) (p13q13.3)	Mosaico:46,XX,r(20) (p13q13) [11] 46,XX [39]	Mosaico: 46,XX,r(20) (p13q13.3) [20] 46,XX [10]
Edad 1ª crisis (meses)	7 a 7m	9 a 10m	9 a
Tipo 1ª crisis	Parcial con generalización secundaria (posible inicio bifrontal. No es una generalización a una CTCG, sino una generalización de la actividad epileptiforme en el EEG), ausencias atípicas.	Ausencias atípicas	Estado de mal epiléptico no convulsivo durante 3 meses.
Evolución de las crisis	Crisis parciales fronto-temporales. 8 a: Estado de mal epil non convulsivo. Crisis plurisem→ pluricotidianas. Crisis en sueño y vigilia. Afasia durante las crisis. Crisis más frecuentes al final de la tarde.	(16 a 2m): Estado de mal epiléptico no convulsivo Estados “confusionales” prolongados sobre todo al final de la tarde. Ausencias atípicas cotidianas y pluricotidianas. Crisis “frontales” En vigilia y sueño. Expresión de terror crítica. Crisis más frecuentes en la tarde-noche. En ocasiones cefalea pre o postcrítica	Ausencias atípicas. Crisis tónico-clónicas generalizadas. 9 a: Estado de mal epiléptico no convulsivo. Cefalea y malestar inespecífico previo a algunas crisis. Más crisis al final de la tarde-noche y en la semana de antes y durante la menstruación. Alucinaciones críticas
Edad última visita	14 a 3m	16 a 3m	43 a
Crisis última visita	Sí (14 a 3m), sobre todo crisis de ausencias atípicas (no crisis “mayores” desde los 13 a)	Sí, aún crisis de ausencias, pero no más crisis prolongadas.	Sí, estado de mal epiléptico no convulsivo y crisis aisladas de ausencias atípicas de duración variable, o con rigidez generalizada y pérdida parcial del contacto con el medio.
Duración seguimiento	6 a 9m	6 a 5m	34 a
Edad última crisis			
RX	RMN: heterotopía en sustancia blanca frontal bilateral de significado incierto.	TC y RMN: N	TC:N RMN: atrofia cerebelosa. Supratentorial N.
Antecedentes familiares	-	Hermana con S. de Down	Negativos para epilepsia. Prima sordomuda desde el nacimiento
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Embarazo	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Dismorfismos	No	No	No
Malformaciones	No	No	Angioma venoso labio
Retraso mental	No	No	Al inicio no, luego moderado
Lenguaje	Normal (sólo alteraciones del lenguaje relacionadas con las crisis)	Sin alteraciones	Sin alteraciones significativas
Hipotonía	No	No	No

Ataxia	No	No	Sí, tras años de tratamiento
Otras alteraciones neurológicas	Discromías cutáneas en hemisferio izquierdo tipo ITO	EN: N DP N hasta el 2001. 2006: QIT 85 → en el límite de lo normal.	DP N hasta los 9 años. 1999: Oligofrenia 2006: retraso mental moderado.
Alteraciones psiquiátricas	No	Aislamiento, mutismo, difícil socialización	Agresividad?
EEG intercrítico	α = 9Hz POL F-Centro y T anterior bilateral con discreta predom sx, favorecidos por el cierre de ojos y HPN. Secuencias largas de PL-OL difusas. Theta a 4-5 Hz difusas, prev sobre regiones anteriores bilaterales. Sueño intercrítico: theta rítmico entremezclado con P en reg F-C-T bilat más en el lado derecho.	α = 8-9Hz mezclada con theta a 5-6Hz. Theta a 4-7 Hz en secuencias largas bifrontales que se incrementan con HPN. PO amplio voltaje a 3Hz de forma subcontinua en la región F y del vértice	α = 9Hz Delta a 3Hz con ondas agudas asociadas difusa, predominante en regiones anteriores bilaterales. Theta generalizado a 5Hz.
EEG crítico	Episodio crítico de inicio bifrontal: Actividad rápida reclutante difusa → ondas delta difusas → PO rítmica difusa.	Episodio crítico de inicio bifrontal : Actividad rápida con PP → POL 0'5-1Hz en las regiones frontales bilaterales y vértice → delta frontal bilateral a veces asociado a P.	Episodio crítico de inicio bifrontal: Actividad rápida generalizada de poca Amplitud -- > theta generalizada a 5Hz con más amplitud en regs anteriores → P-OL generalizada a 3-4Hz → aplanamiento actividad de fondo.

4.- SÍNDROME DE INVERSIÓN DUPLICACIÓN DEL CROMOSOMA 15

Casuística

En nuestra muestra registramos 7 pacientes diagnosticados de inversión duplicación del cromosoma 15 que presentaron epilepsia, de los cuales 3 son de sexo femenino y 4 de sexo masculino.

Tipo de alteración cromosómica

En cuatro de los siete pacientes (RA, IA, LA y BC) tenemos la descripción completa de la alteración cromosómica, y las cuatro son del tipo largo en las que se incluye la región crítica PWA/ASCR. En los otros tres casos no tenemos la descripción completa, y sólo sabemos que presentan la inversión duplicación del cromosoma 15 (Tabla 3 del Anexo)

Crisis epilépticas

Salvo en los pacientes RA y BC, que tuvieron un inicio de las crisis a los 20 y 45 días respectivamente, como se señaló previamente, en el resto de pacientes el inicio de las crisis se observó entre el quinto y el décimo mes de vida (Gráfica 17). La edad media de inicio de las crisis fue a los 6 meses (rango entre los 20 días de vida y los 10 meses)

Como se puede ver recogido en la Tabla 7 y en las gráficas 17 y 18, en dos casos (RA y BC), las manifestaciones críticas iniciales se detectaron con 20 y 45 días de vida respectivamente, siendo de tipo de mioclonías masivas aisladas, o en breves series pluricotidianas, a veces asociadas a un breve componente tónico, resultando similares a una especie de sobresalto exagerado.

En cuatro casos (IA, PDV, PCG y RG) las manifestaciones críticas iniciales se caracterizaron por espasmos en flexión y/o flexo-extensión, recurrentes, en serie, con frecuencia pluricotidiana, asociados a una fugaz caída de la cabeza en un caso. En dos de estos casos, el espasmo fue a veces muy frustrado, quedando reducido a una fugaz manifestación mímica, con revulsión ocular y/o parpadeo, con o sin desviación fugaz lateral de los ojos

En un caso (LA), las manifestaciones críticas de inicio estuvieron constituidas por crisis parciales, caracterizadas por cese de la actividad y desviación lateral a la derecha de la mirada, asociado a discretas manifestaciones vegetativas. La duración de estas crisis era de entre 20 y 45 segundos.

En cuanto a la evolución de las crisis, en estos pacientes, se observó a corto plazo una desaparición inicial de las mismas, debido al tratamiento farmacológico en cuatro casos (RA, PDV, RG y BC). En el caso de RG, cuya epilepsia se inició con crisis de espasmos en serie, tras un tratamiento con un ciclo de ACTH, las crisis no volvieron a aparecer, y seguía sin crisis a los 4 años y 5 meses de edad. En la paciente RA, las crisis reaparecieron tras un intervalo libre de crisis de sólo 3 meses, en forma de crisis “a mínima”, pluricotidianas, caracterizadas por mirada fija y/o parpadeo. En los otros dos casos (RG y BC), el intervalo libre de crisis fue de casi 3 y 4 años respectivamente. En el caso de RG, las crisis reaparecieron en forma de espasmos tónicos, casi siempre aislados, crisis parciales motoras con generalización secundaria, relativamente raras y recurrentes, sobre todo durante el sueño, y crisis “a mínima” pluricotidianas con parpadeo, desviación de la mirada o caída brusca de la cabeza. En el caso de BC, las crisis reaparecieron con una semiología polimorfa, realizando un cuadro de tipo Lennox, como resultado de la asociación de mioclonías masivas, crisis de caída, crisis tónicas y ausencias atípicas, estas dos últimas recurrieron frecuentemente en forma de estado de mal epiléptico.

En tres casos (IA, PCG y LA) no se llegó a observar un intervalo libre de crisis, de manera que progresivamente se fue instaurando en el segundo/tercer año de vida, un cuadro Lennox-like, resultado de la asociación de crisis tónicas, crisis de caída, ausencias atípicas, asociadas a crisis parciales en el caso de LA, y a crisis convulsivas generalizadas en el caso de IA.

Por tanto, en todos los casos menos en uno (RG), las manifestaciones críticas fueron polimorfas y fármaco-resistentes, durante todo el seguimiento.

El elemento más característico en conjunto resulta ser la persistencia en todos los casos de crisis de tipo tónico, de duración e intensidad variable, correlacionadas con una

actividad rápida difusa, y de crisis “a mínima”, análogas a las descritas previamente, también relacionadas con una breve secuencia de actividad rápida, que frecuentemente recurren en forma de estados de mal epiléptico de larga duración.

En la gráfica 19 se puede ver en conjunto el tipo de crisis epilépticas descritas a lo largo del seguimiento en los pacientes diagnosticados de S. de Inv-Dup (15) de nuestra muestra. Enumerando de mayor a menor prevalencia, los espasmos epilépticos se describieron en 6 de los 7 pacientes (86%), las crisis tónicas y las crisis a mínima o pequeños espasmos en 5 de los 7 pacientes (71%), las ausencias atípicas y las crisis atónicas en 3 pacientes (43%), las crisis parciales y las crisis mioclónicas en 2 de los 7 pacientes (29%), y las CTCG, las mioclonías masivas, el estado de mal epiléptico focal y el estado de mal epiléptico de ausencias atípicas en 1 paciente (14%). No se describieron crisis parciales con generalización secundaria, ausencias con P-O a 3 c/s, ausencias mioclónicas, estado de mal epiléptico mioclónico, estado de mal epiléptico de CTCG, ni crisis en relación con la fiebre.

Analizando en cuántos casos tenemos crisis registradas mediante estudio EEG o Vídeo-EEG, vimos que contamos con informes de crisis registradas en 6 de los 7 casos (86%), por lo que resulta un estudio muy importante en los casos en los que presentan crisis para poder valorar mejor el tipo de crisis y la respuesta al tratamiento.

Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG

En dos casos (RA y BC), con inicio particularmente precoz de las manifestaciones críticas (20 y 45 días), el EEG intercrítico no presentó alteraciones valorables, salvo en los momentos intercríticos en los trazados en los que además se registraron crisis.

La actividad de fondo se mostró escasamente organizada en 4 de los 7 pacientes (ver tabla 7)

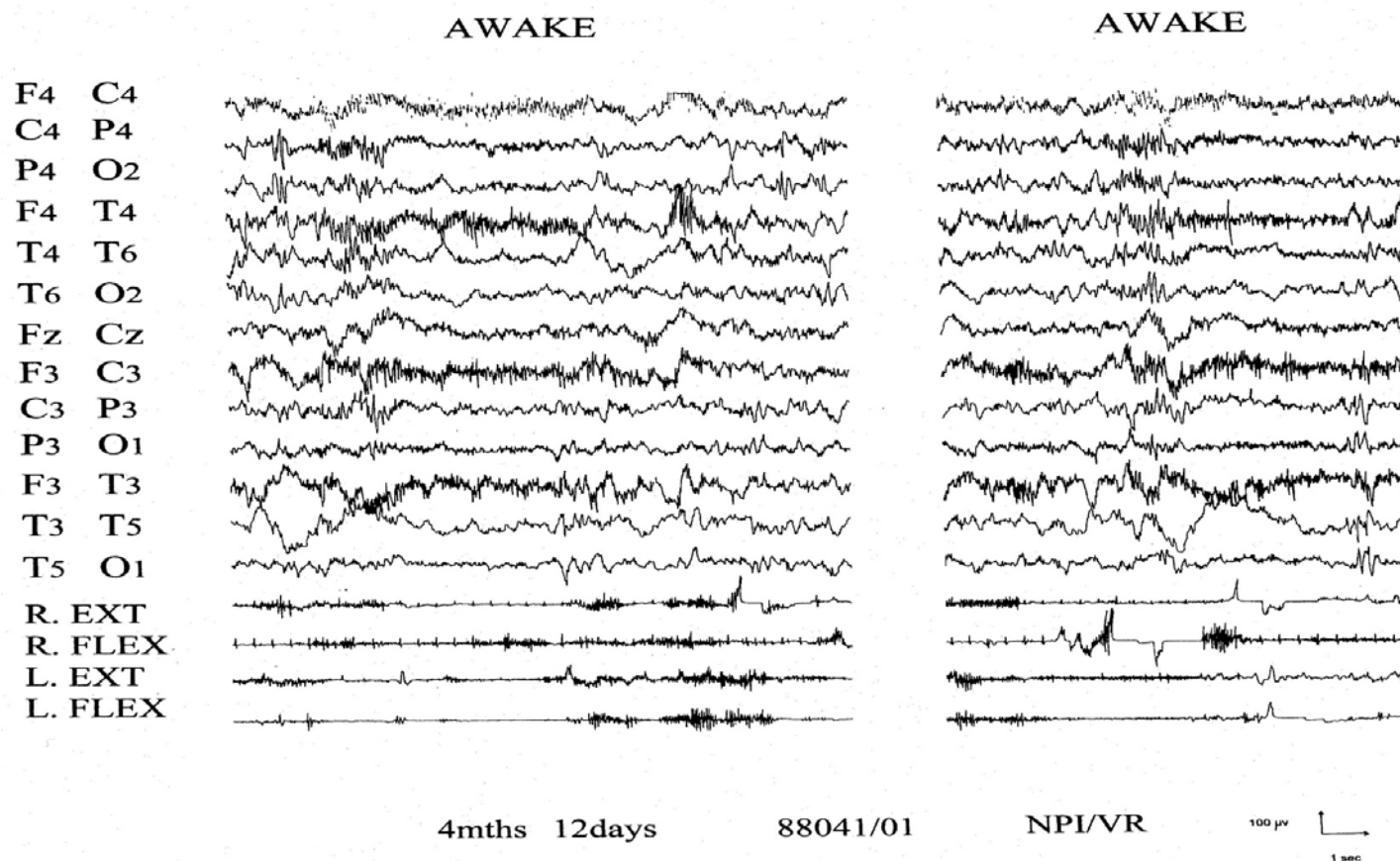
La fotoestimulación luminosa independiente no provocó cambios significativos en ningún caso.

Se identificó en los trazados EEG intercríticos de 6 de los 7 casos, una actividad rápida inhabitual, que se describe como difusa, aunque en casi todos los casos se especifica de predominio en regiones anteriores o centrales de los dos hemisferios (ver tabla 7), ésta se mostró bastante estable durante todo el tiempo del seguimiento. En los sujetos RA e RG, tenemos descrita la presencia de la actividad rápida inhabitual ya con 4 meses y 11 meses de vida respectivamente. En muchos casos al inicio se identificaban como en posible relación con un efecto farmacológico, pero al ver la persistencia a lo largo del seguimiento ya se identificaba como una actividad inhabitual propia de la actividad eléctrica cerebral.

En todos los casos con persistencia de las crisis en el tiempo, se observó en el período intercrítico la aparición de paroxismos multifocales y de paroxismos difusos más o menos frecuentes a partir de los 18/24 meses de vida.

En la gráfica 20 se pueden ver de manera esquemática los diversos tipos de alteraciones EEG intercríticas que se identificaron en los pacientes diagnosticados de Inv-Dup (15) a lo largo de su seguimiento. De mayor a menor prevalencia se vieron ritmos rápidos inhabituales en 6 de los 7 pacientes (86%), paroxismos de P-O generalizada degradada irregular en 5 de los 7 casos (71%), anomalías focales/multifocales que orientaban a una alteración orgánica en 4 casos (57%), anomalías epileptiformes focales con generalización secundaria en 2 pacientes (29%), y en un 14% (1/7) se registraron las anomalías focales/multifocales que orientaban a una alteración funcional, el trazado de hirsarritmia, la P-O continua durante el sueño, y en un caso no se detectaron anomalías epileptiformes en los trazados intercríticos. No se registraron en ningún caso los paroxismos de P-O generalizada a 3 c/s, ni anomalías estimuladas por la fotoestimulación intermitente.

En las Figuras 76 a 97 que se exponen a continuación se pueden ver ejemplos de los trazados EEG críticos e intercríticos en varios de los pacientes con el diagnóstico de S. Inv-Dup (15)



INV-DUP15

Fig. 76 Caso de RA: Niña que, a la edad de 4 años y 10 días presenta una escasa organización de la actividad de fondo en vigilia, con una actividad rápida de baja amplitud difusa, pero predominante en las regiones centrales de los dos hemisferios, inhabitual para su edad. A la izquierda: la actividad rápida tiende a organizarse en una secuencia breve de un par de segundos, sin correlación clínica concomitante. A la derecha: la secuencia de actividad rápida parece asociarse a un cese de la actividad en curso, y una disminución neta de los movimientos anormales de tipo contracción fásica brusca, y del registro poligráfico. Se registran además la presencia de paroxismos de punta en regiones centrales de los dos hemisferios de manera independiente.

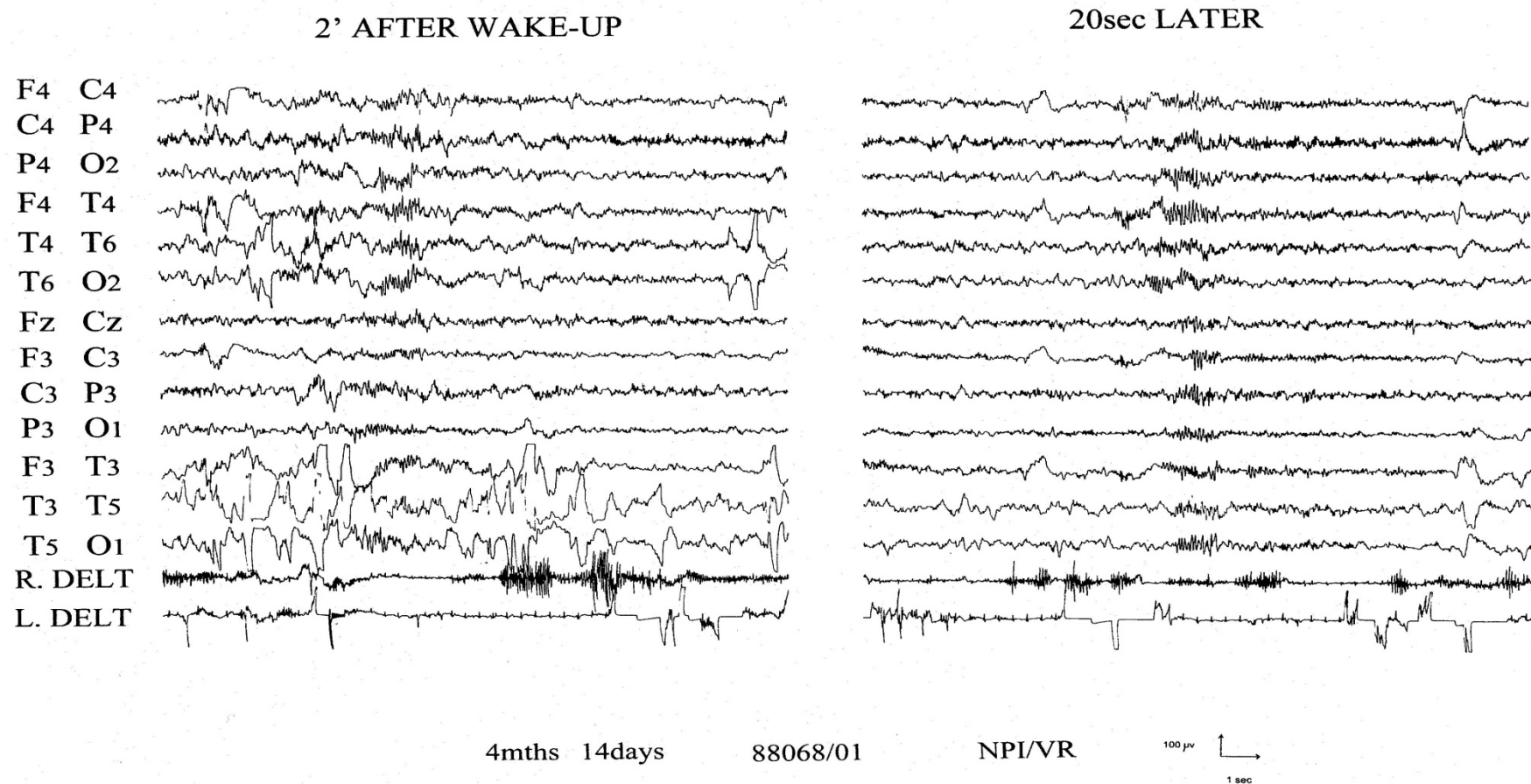


Fig. 77. Caso de RA: a la misma edad, algunos minutos tras despertarse, se registran numerosas manifestaciones paroxísticas caracterizadas por una brusca desviación de la mirada, no siempre al mismo lado, correlacionada en el plano EEG con una depresión brusca de la actividad eléctrica, con una actividad rápida difusa superpuesta, predominante alternativamente en uno u otro hemisferio. La manifestación electro-clínica se hace más evidente y se observa la aparición de un discreto enrojecimiento de la niña.

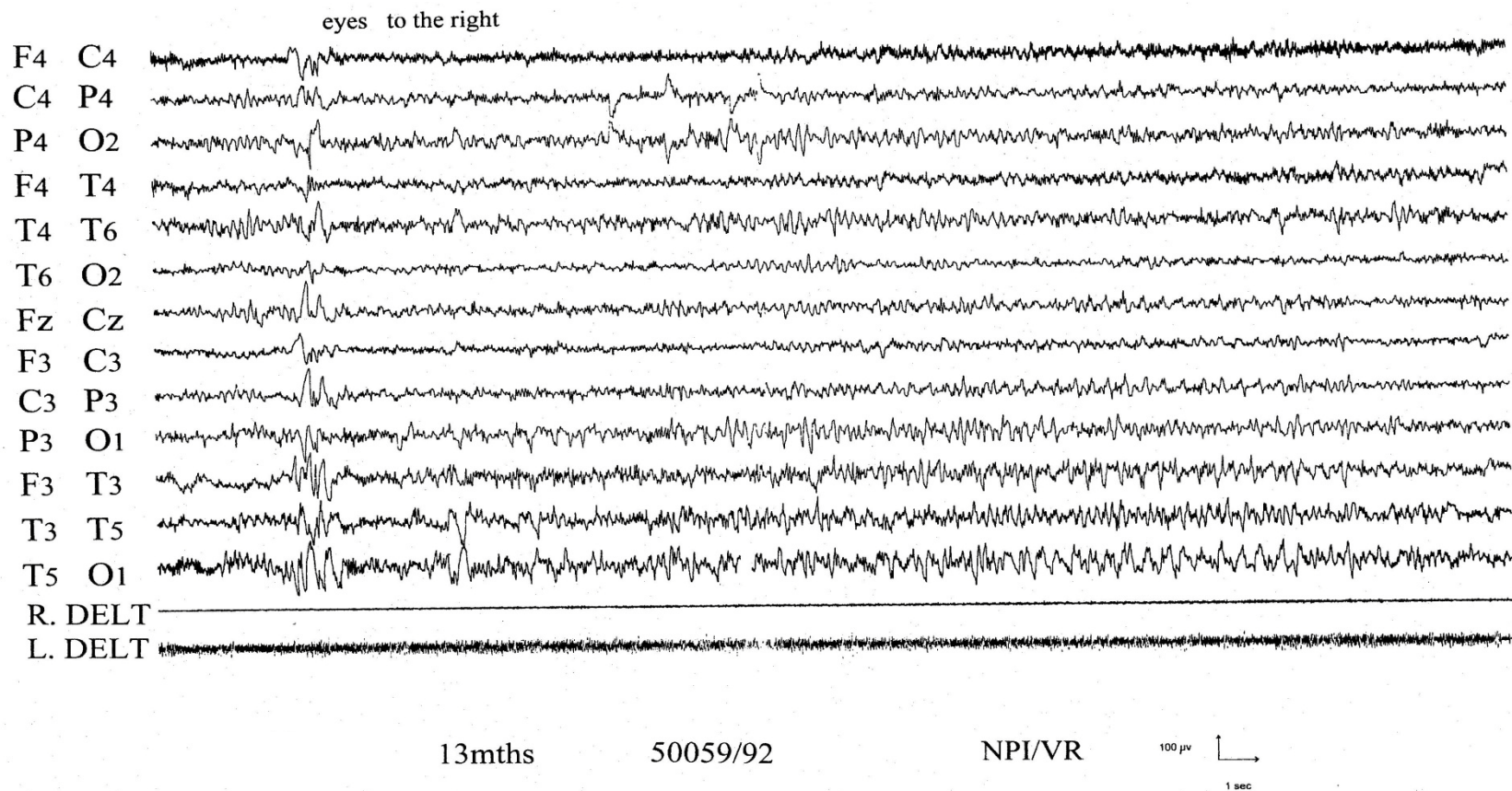


Fig. 78 Caso de LA: Niño de 13 meses, que al despertar presenta una crisis epiléptica caracterizada por una aparición brusca de una actividad delta angular, con una actividad rápida superpuesta en la región témporo-occipital izquierda. Esta manifestación crítica tuvo una duración aproximada de unos 30 segundos y se caracterizó desde el punto de vista clínico por una desviación de la cabeza y de la mirada hacia la derecha.

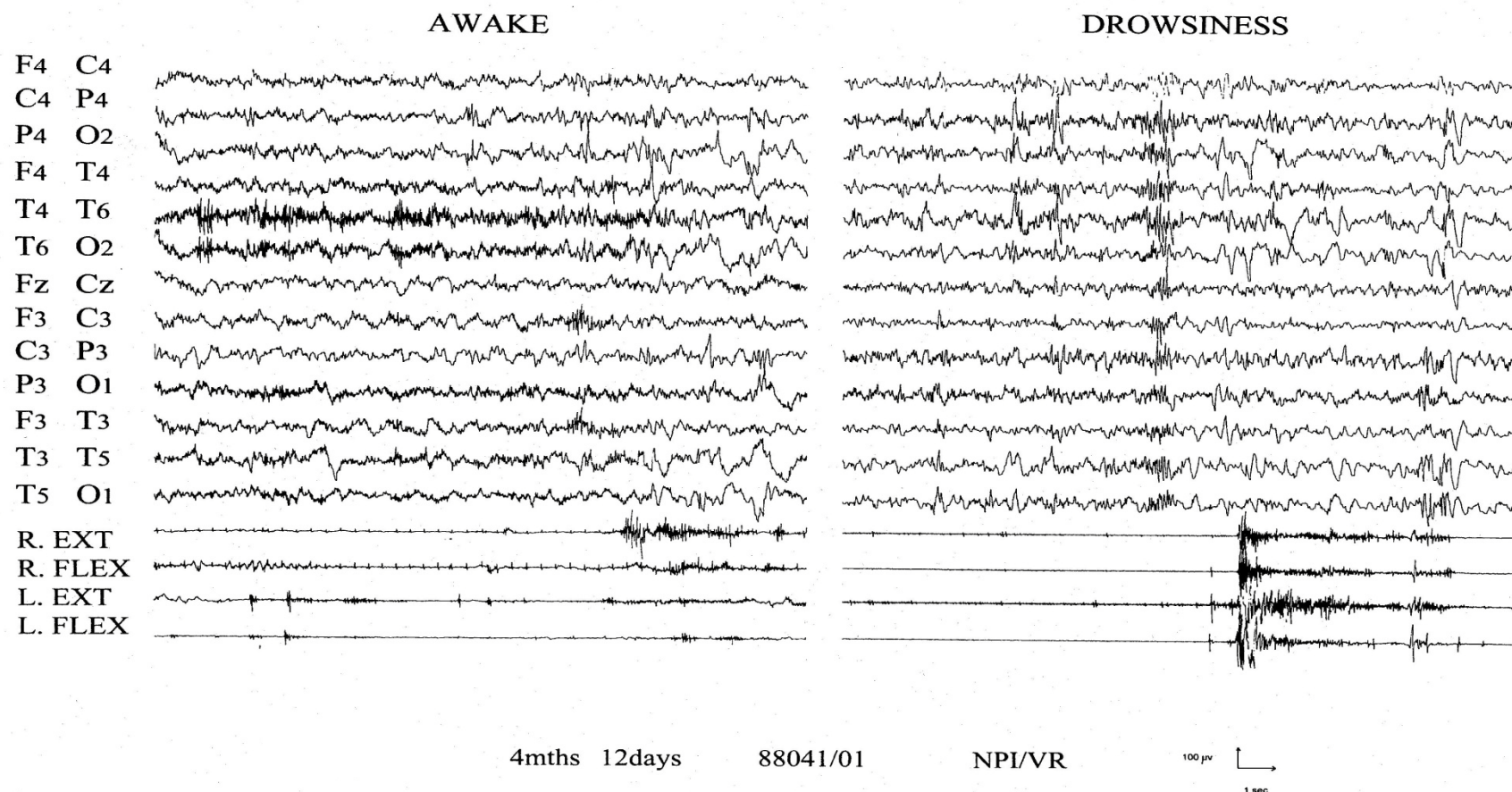


Fig. 79. Caso de RA: La niña en vigilia presenta una actividad de fondo aceptablemente organizada, entremezclada con una actividad rápida inhabitual de pequeña amplitud, difusa y subcontinua. Destaca la presencia de paroxismos de punta aislados, que aparecen de manera independiente en los dos hemisferios, y que se incrementan discretamente en frecuencia durante el sueño. A la derecha: coincidiendo con un momento de somnolencia, los paroxismos de polipunta rápida se organizan en una secuencia breve y difusa en los dos hemisferios, aparentemente sin correlato clínico. Además, la estimulación por un ruido inesperado induce la aparición de un sobresalto no correlacionado a modificaciones en el EEG.

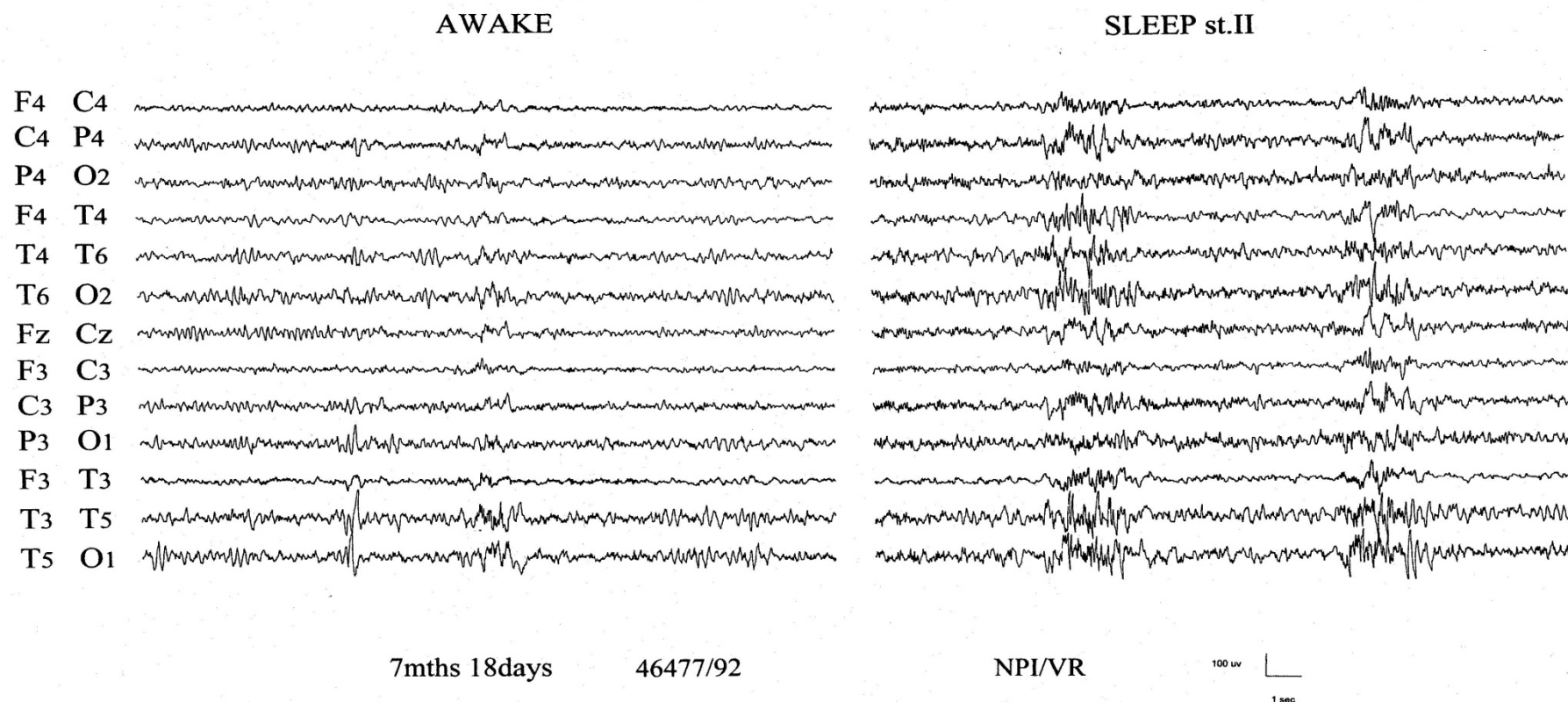


Fig. 80. Caso de LA: A la edad de 7 meses y 18 días el trazado EEG en vigilia se muestra caracterizado por la presencia de anomalías de onda theta/delta angulares de amplitud media, en la región temporal del hemisferio izquierdo. En sueño se observa un neto incremento de las anomalías paroxísticas, que adquieren un aspecto de secuencias breves de actividad theta de gran amplitud, entremezcladas con actividad rápida, a veces con un aspecto de verdaderas puntas rápidas, que tienden a difundir a los dos hemisferios, configurando brotes de aspecto pseudoperiódico de algunos segundos de duración y sin correlato clínico asociado.

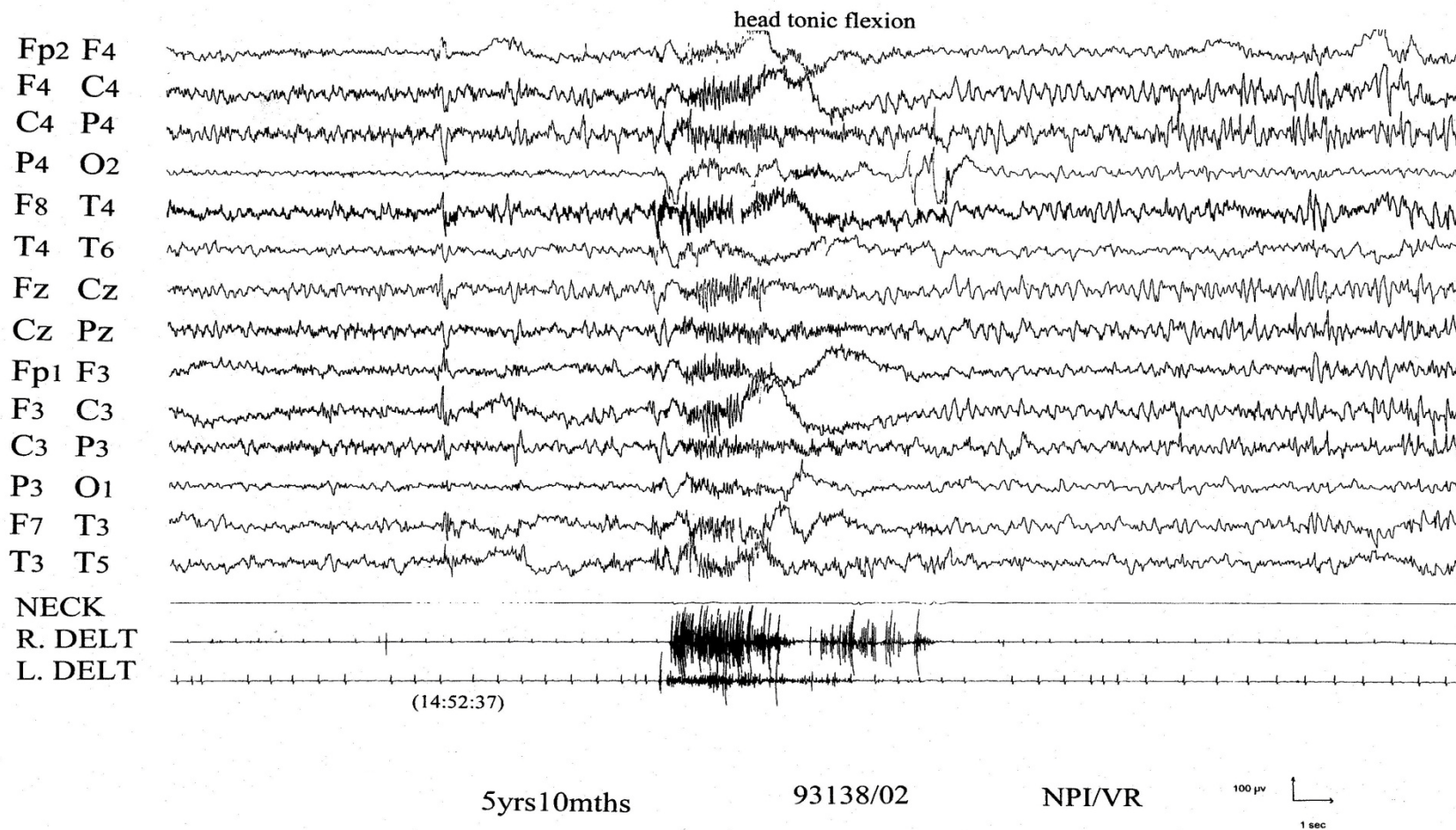


Fig. 81 Caso PDV: Niño que, durante su evolución presenta durante una fase de sueño una crisis epiléptica electro-clínica caracterizada desde el punto de vista EEG por la aparición de un complejo lento difuso de amplitud media, seguido de una actividad rápida reclutante difusa en los dos hemisferios, durante unos 3 segundos. Clínicamente se observa la apertura de los ojos y una manifestación de tipo tónico con flexión de la cabeza y del tronco ligeramente a la izquierda.

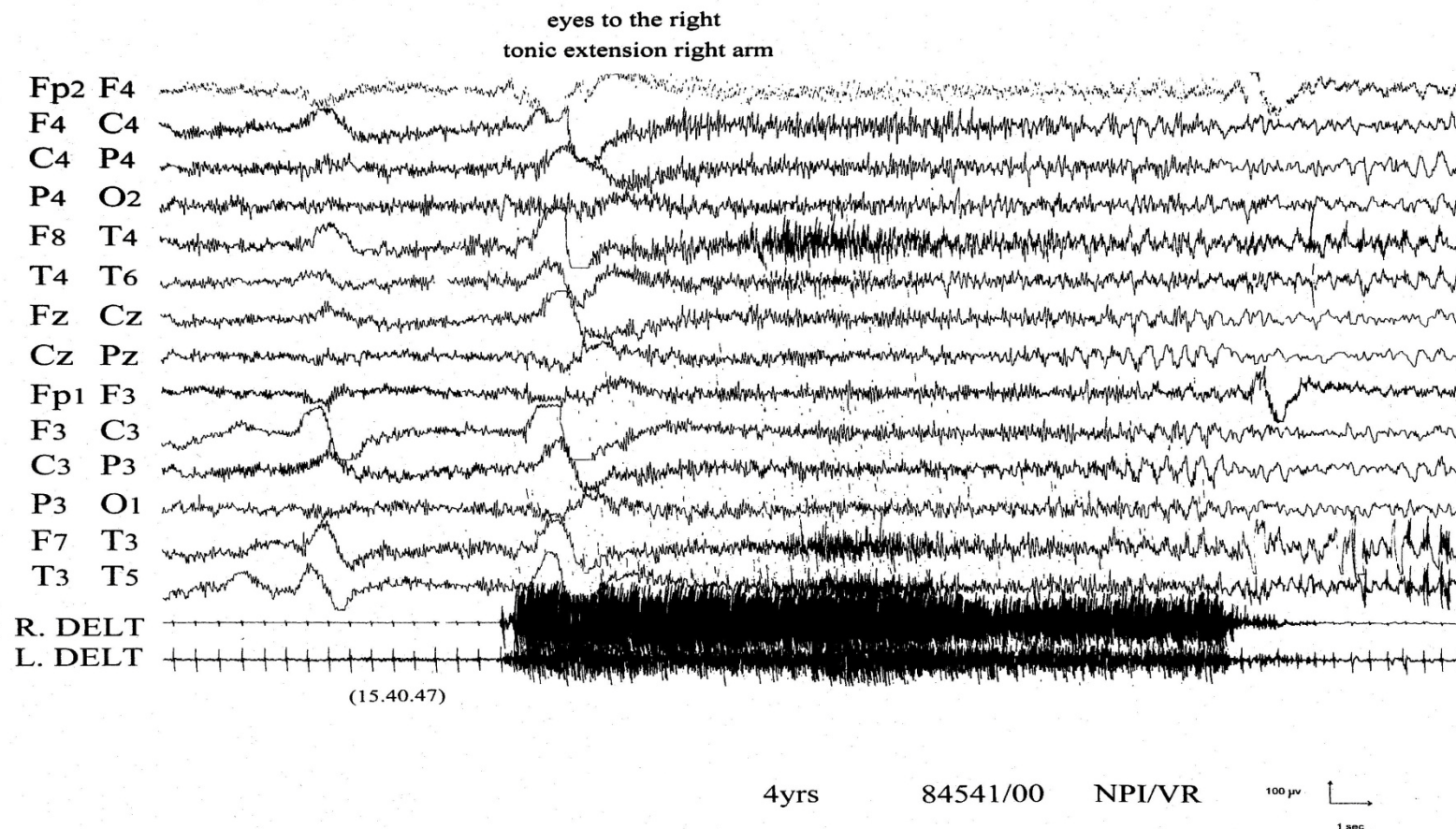


Fig. 82. Caso de PDV: Tras pocos minutos de quedarse dormido, el niño presenta una crisis epiléptica caracterizada desde el punto de vista EEG por la aparición de una actividad rápida, de amplitud media, difusa, predominante en la región fronto-central del hemisferio izquierdo, que después de dieciséis segundos pasa a una secuencia de cuatro segundos de ondas delta angulares con actividad rápida superpuesta, predominante siempre en la región fronto-central izquierda. Clínicamente la manifestación crónica se caracteriza por la apertura de los ojos con desviación a la derecha de la mirada, asociado a la elevación tónica hacia la derecha de la extremidad superior derecha. Se observa por otra parte en la poligrafía un incremento del tono en la extremidad superior izquierda.

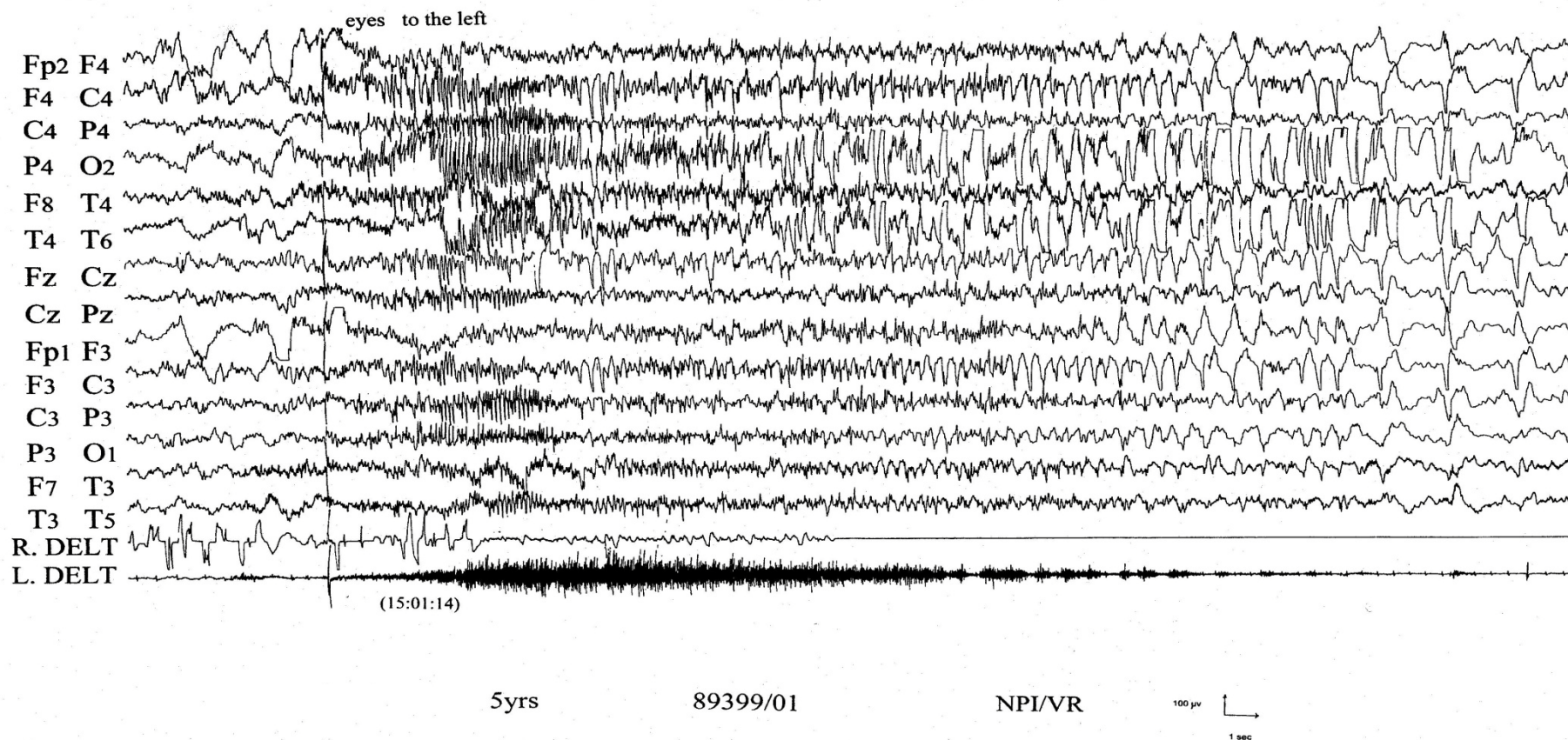


Fig. 83. Caso de PDV: El niño llevaba dormido unos 10 minutos cuando comenzó a presentar una crisis epiléptica electro-clínica, caracterizada por la aparición de una actividad rápida, reclutante, difusa en los dos hemisferios, predominante en la región fronto-central derecha, entremezclada tras algunos segundos por punta-onda lenta rítmica en las regiones anteriores. La duración de la manifestación es de unos treinta segundos, durante los cuales se observa la desviación de la mirada hacia arriba y a la izquierda y un incremento del tono en la extremidad superior izquierda. Hacia el final de la crisis se observa sialorrea y enrojecimiento.

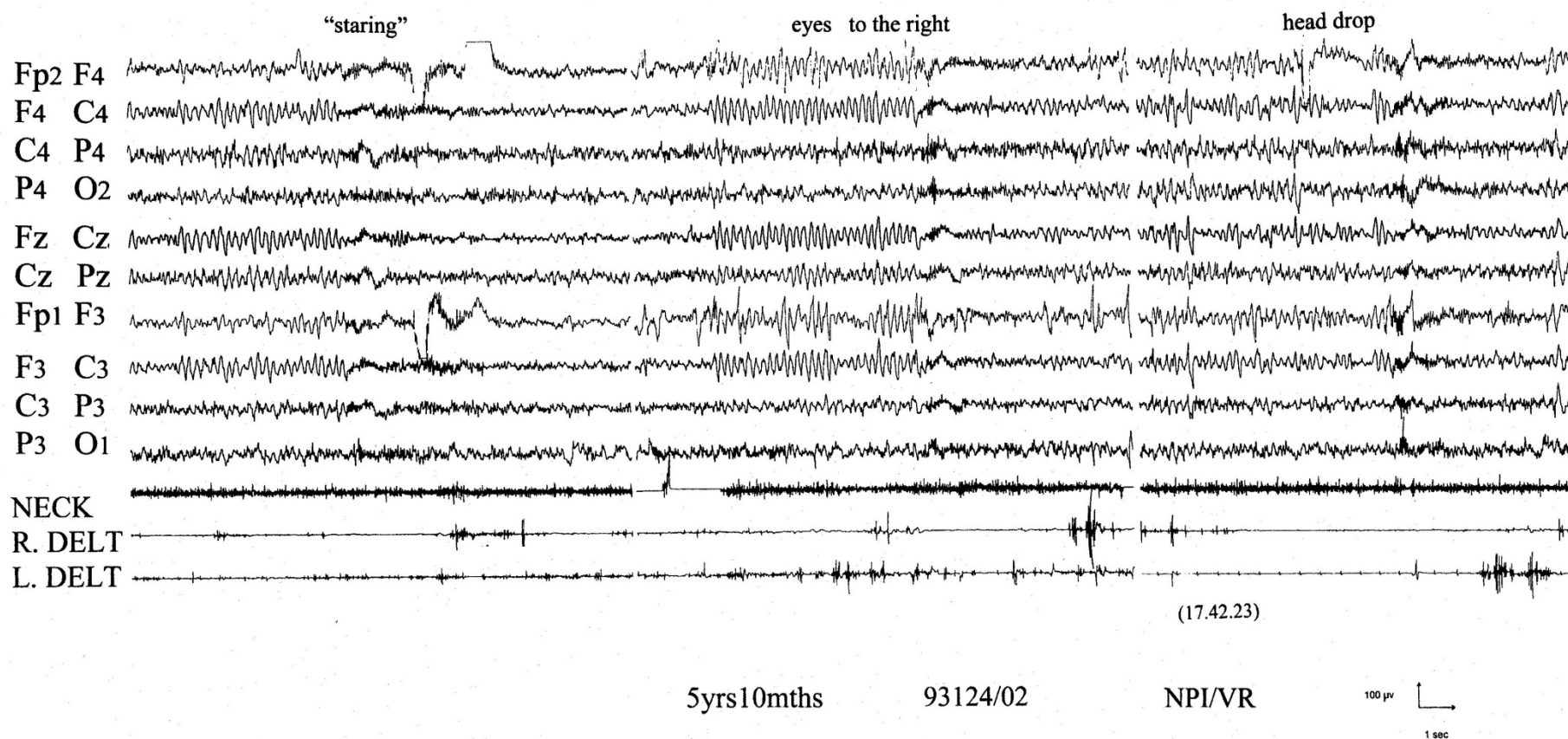


Fig. 84 Caso de PDV: Con 5 años y 10 meses se observa una actividad de fondo con un ritmo theta en regiones posteriores a 7 c/s, reactivo. Se observan secuencias frecuentes de actividad rápida de baja amplitud, difusa en los dos hemisferios, de una duración comprendida entre 1 y 4 segundos, que constituyen crisis a mínima, que en niño presentaba de manera pluricotidiana, caracterizadas por una especie de mirada fija, frecuentemente desviación de la mirada hacia arriba y a la derecha, y en algunos casos por una flexión brusca de la cabeza.

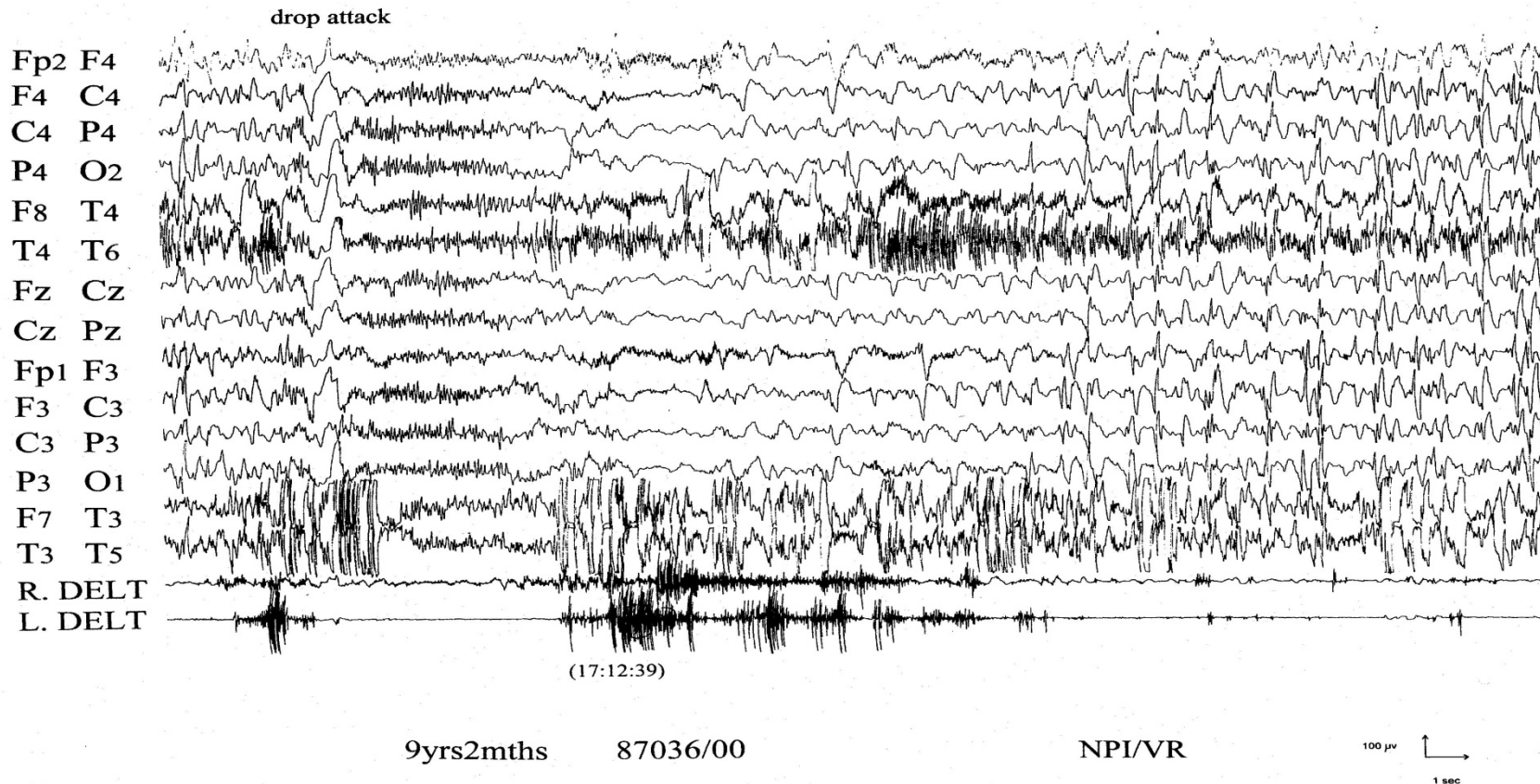


Fig 85. Caso de LA: Cuando, en el curso de la evolución se instaura un cuadro similar al Lennox, el trazado se ve caracterizado por la presencia de una actividad paroxística difusa y continua de tipo de punta lenta o punta-onda lenta, que se transforma en punta y polipunta rápida en el curso de adormecimiento espontáneo. En esta fase se observa un episodio crítico, caracterizado desde el punto de vista EEG por una breve secuencia de actividad rápida difusa correlacionada por un espasmo, seguida de una onda lenta amplia y difusa, a su vez seguida de una actividad de amplitud media difusa, durante unos 5-6 segundos, correlacionada con una detención de la actividad que estaba haciendo. Posteriormente aparecen ondas delta pseudorrítmicas que llevan a la actividad paroxística continua descrita previamente.

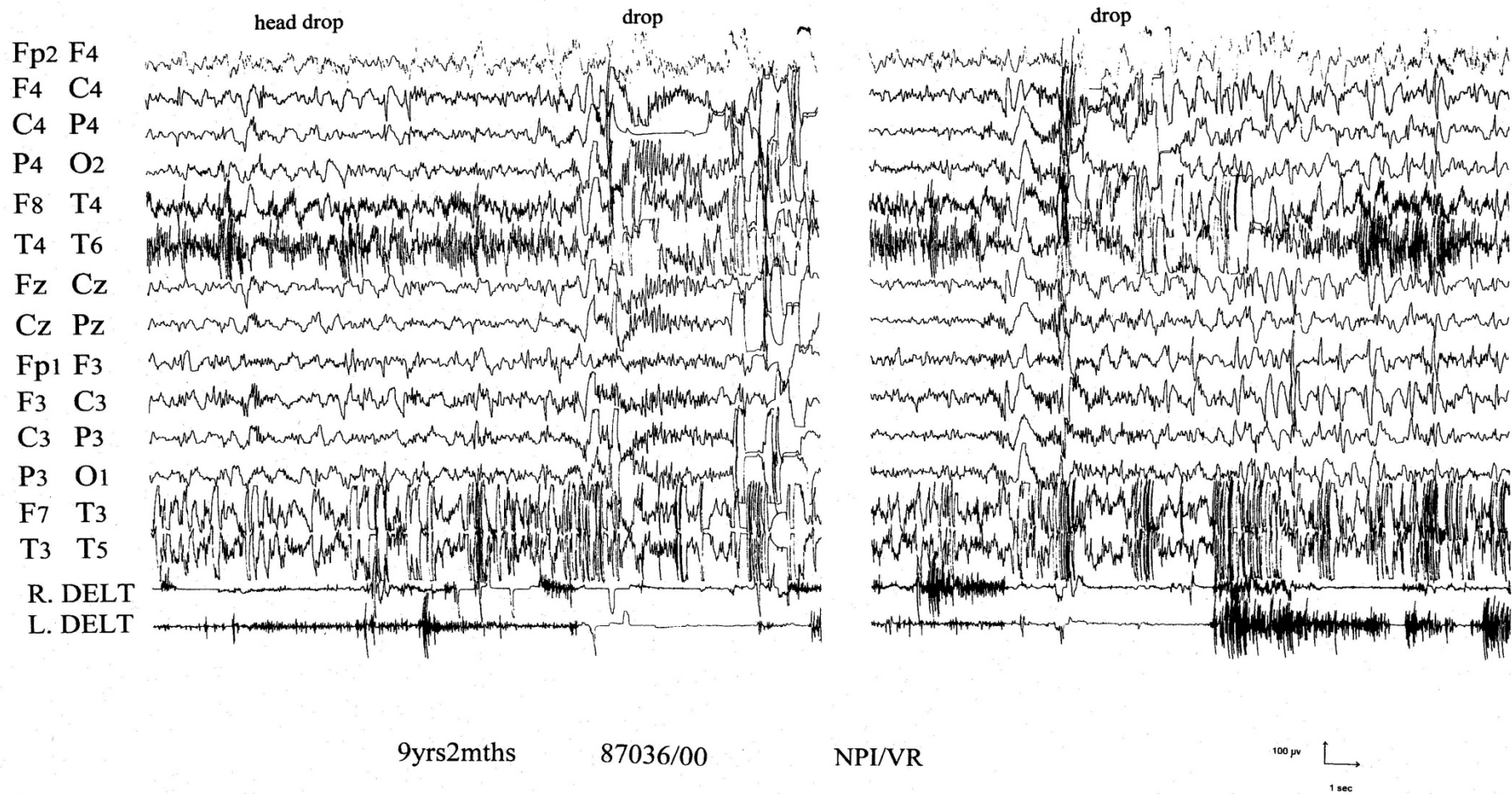


Fig. 86. Caso de LA: En vigilia se registran manifestaciones críticas repetidas, caracterizadas por un complejo lento difuso de gran amplitud, seguido de una breve secuencia de actividad rápida difusa, predominante en las regiones fronto-centrales de los dos hemisferios, correlacionada con una caída brusca.

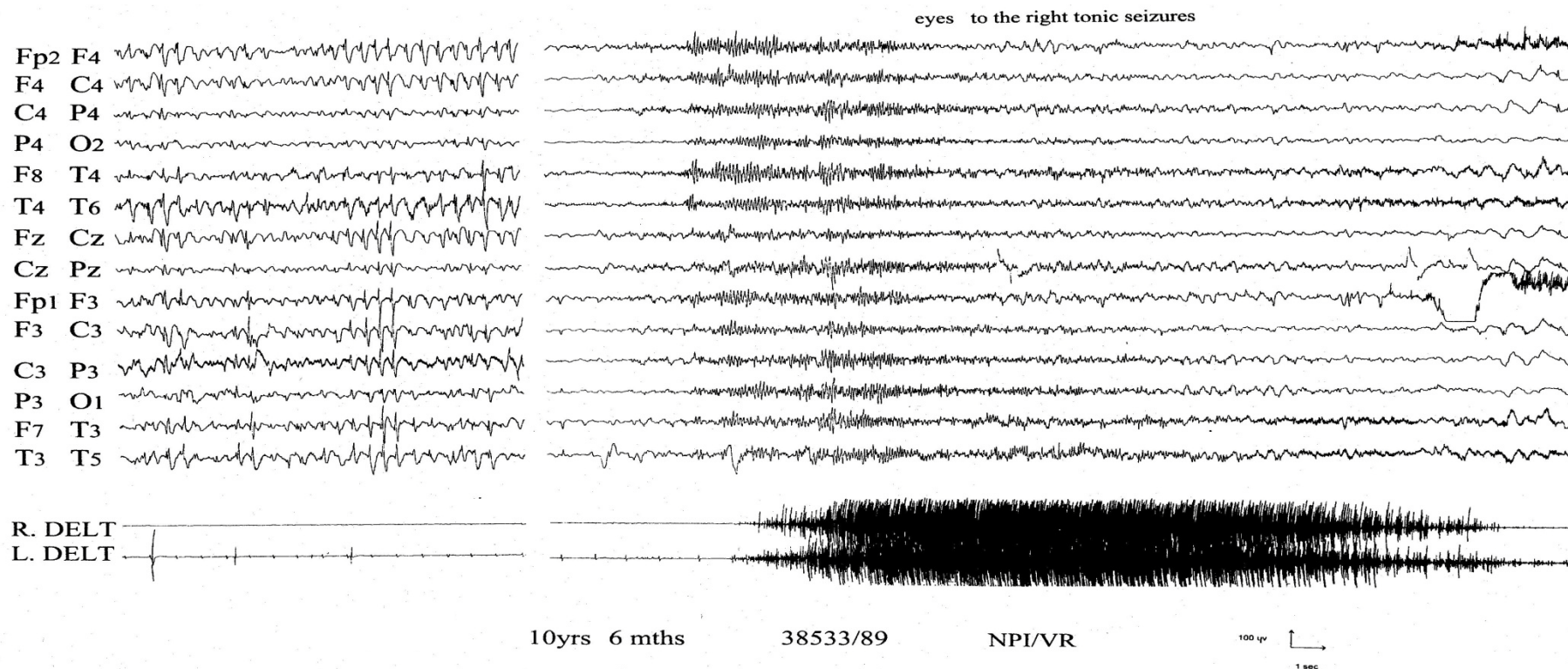


Fig 87. Aso de BC: Niño que comenzó a presentar crisis a la edad de 15 días, inicialmente de tipo mioclonías masivas, y a lo largo de su evolución persistieron, transformándose en crisis de tipo tónico. A la izquierda: el trazado está caracterizado por una actividad de fondo escasamente organizada y poco reactiva, y por anomalías paroxísticas de punta-onda degradada, que se registran de manera independiente y subcontinua en las regiones fronto-centro-temporales de los dos hemisferios. A la derecha: se observa una manifestación crítica electro-clínica, caracterizada por la aparición brusca de una actividad reclutante de amplitud media, predominante en las regiones anteriores de los dos hemisferios, durante unos tres segundos, seguida de una actividad rápida de menor amplitud y difusa, seguida de una breve secuencia de ondas theta, y al final de la misma aparecen ondas lentas difusas postcríticas. Clínicamente el episodio, que tuvo una duración de unos veinte segundo, se correlacionó con una desviación de los ojos hacia la derecha, y por un hipertono difuso, recogido por las derivaciones de poligrafía de ambos músculos deltoides.

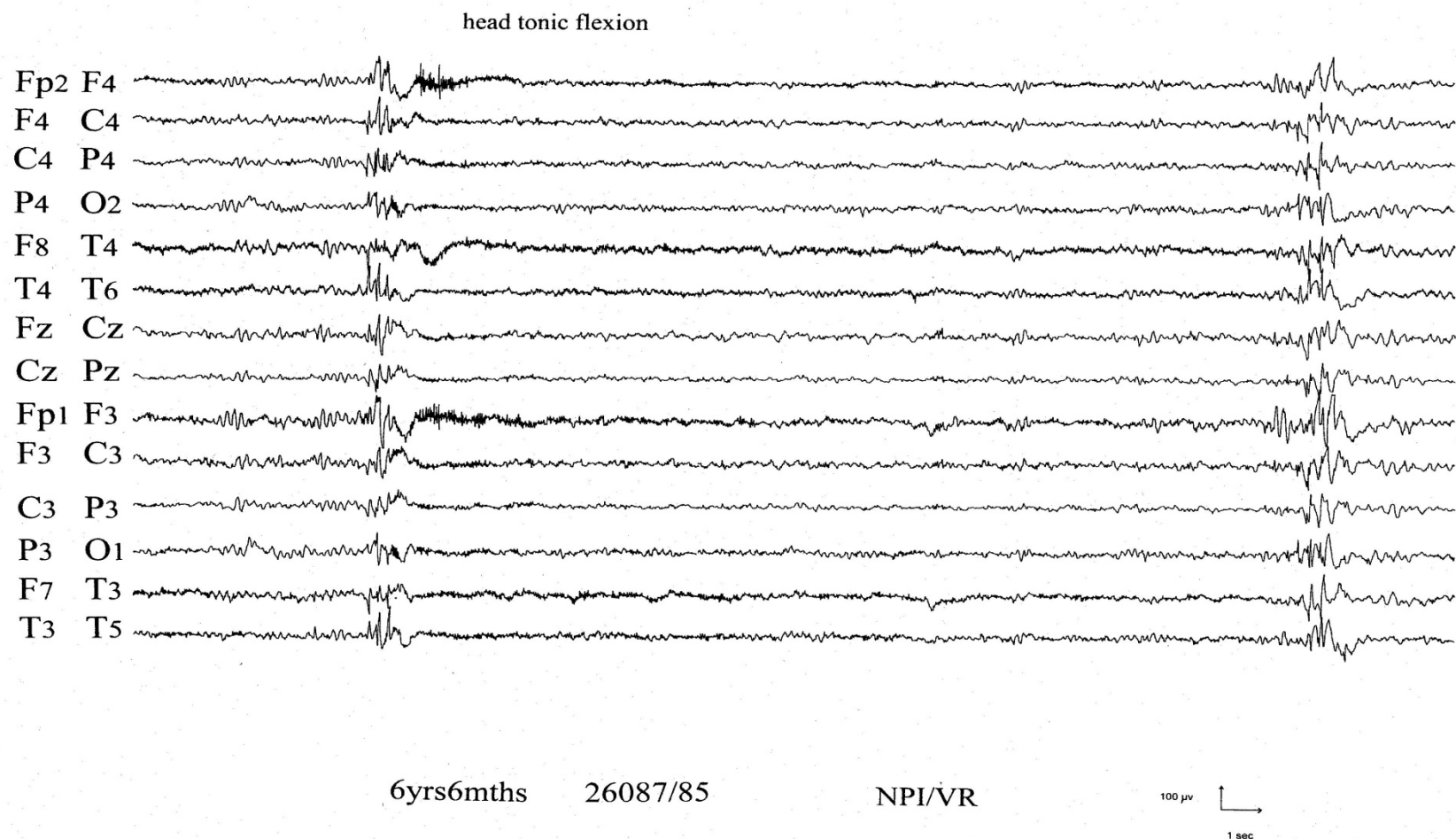


Fig. 88. Caso de BC: En el curso de su evolución, a la edad de 6 años y 6 meses, presentó crisis caracterizadas por una flexión tónica de la cabeza, que, desde el punto de vista EEG corresponde con la aparición de complejos generalizados de polipunta rápida, seguida de una amplia onda lenta, que se sigue de una marcada desincronización de la actividad eléctrica cerebral, con una actividad rápida de baja amplitud superpuesta de unos segundos de duración.

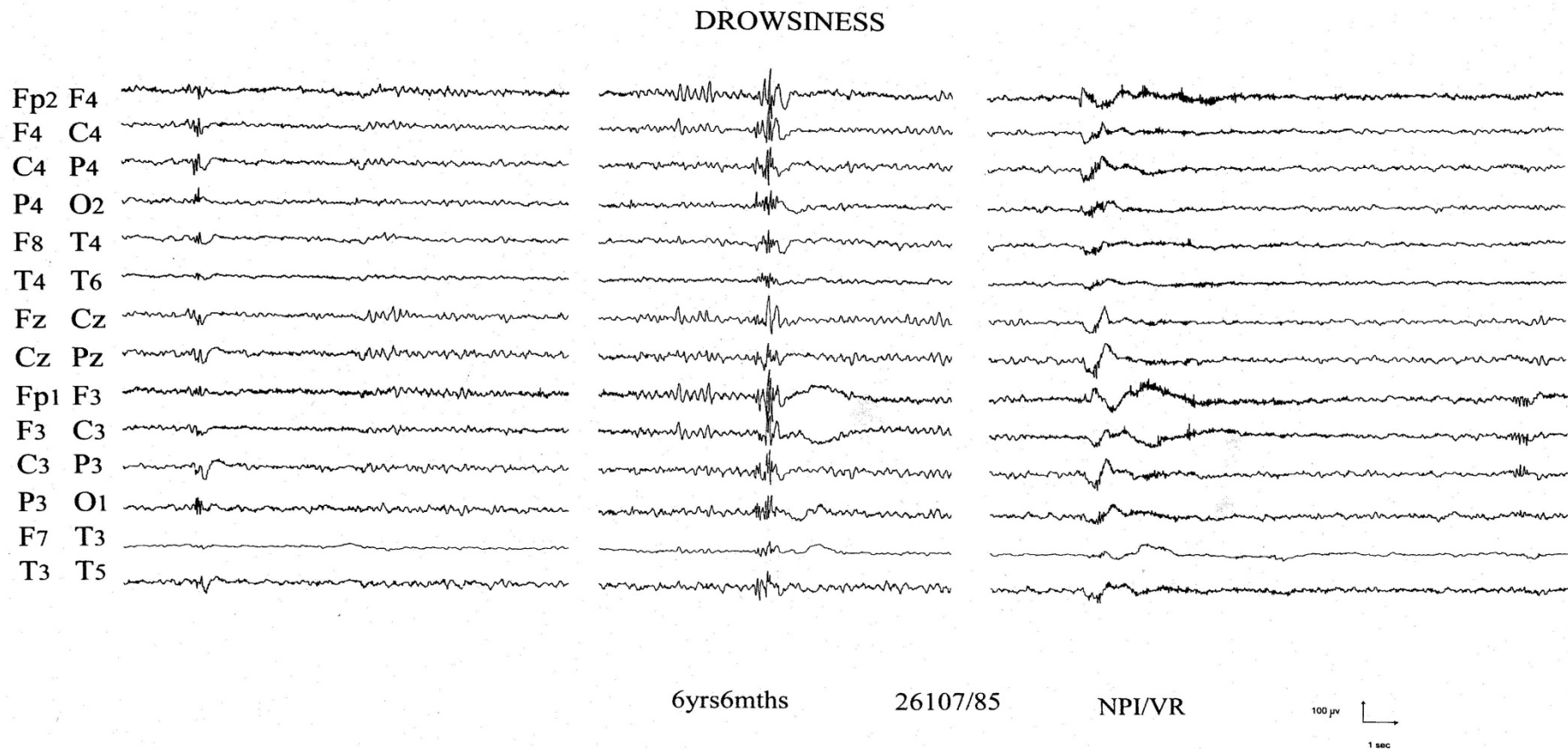


Fig. 89. Caso de BC: con 6 años y 6 meses el trazado resulta caracterizado por la presencia de anomalías de polipunta generalizada que se organizan en brotes breves en fase de adormecimiento. A la derecha: se observa el registro de un breve episodio crítico aparentemente infraclínico, caracterizado por una breve desincronización de la actividad eléctrica cerebral, que introduce un ritmo rápido de pequeñísima amplitud, difuso, de unos 5-6 segundos de duración.

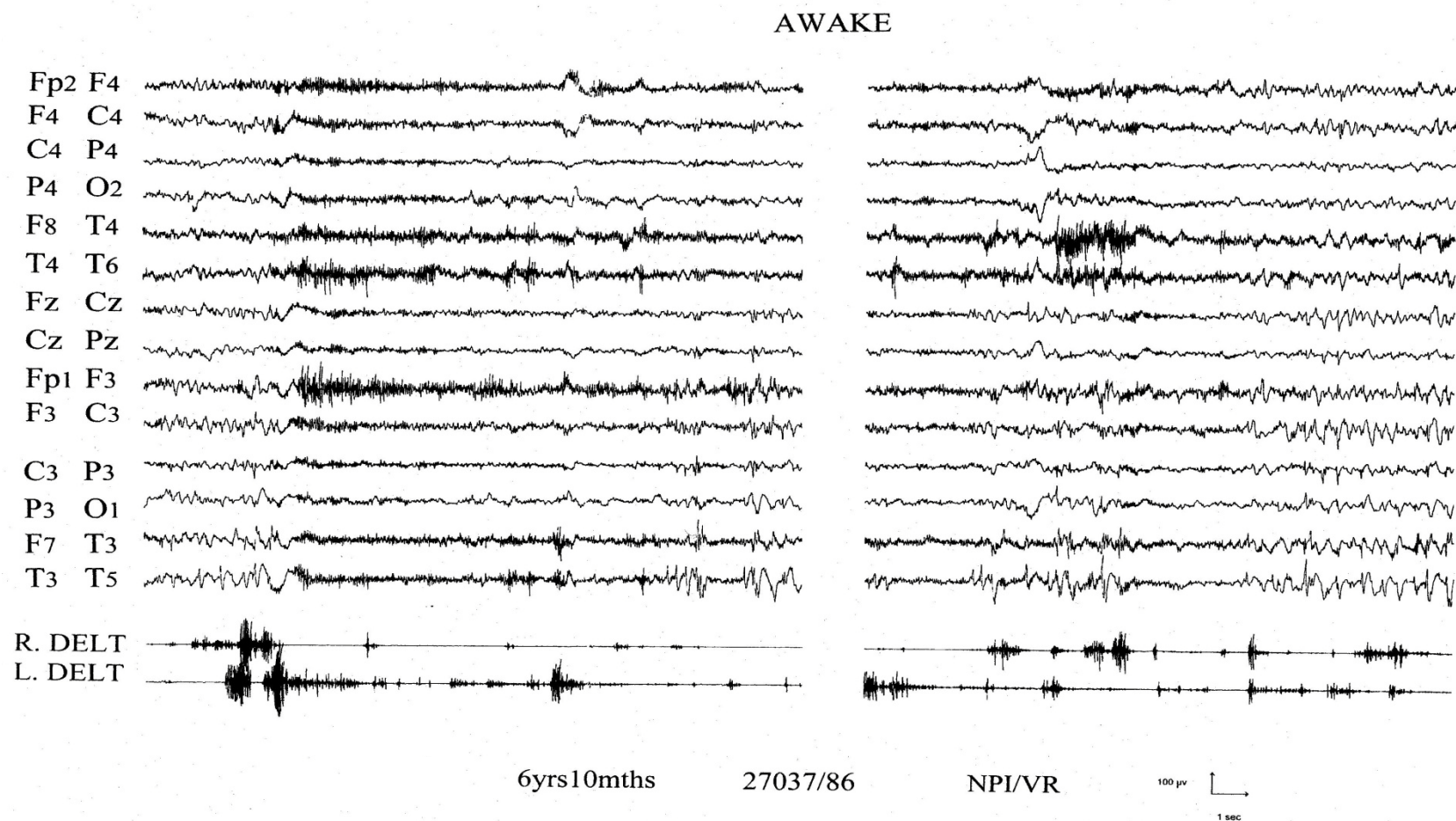
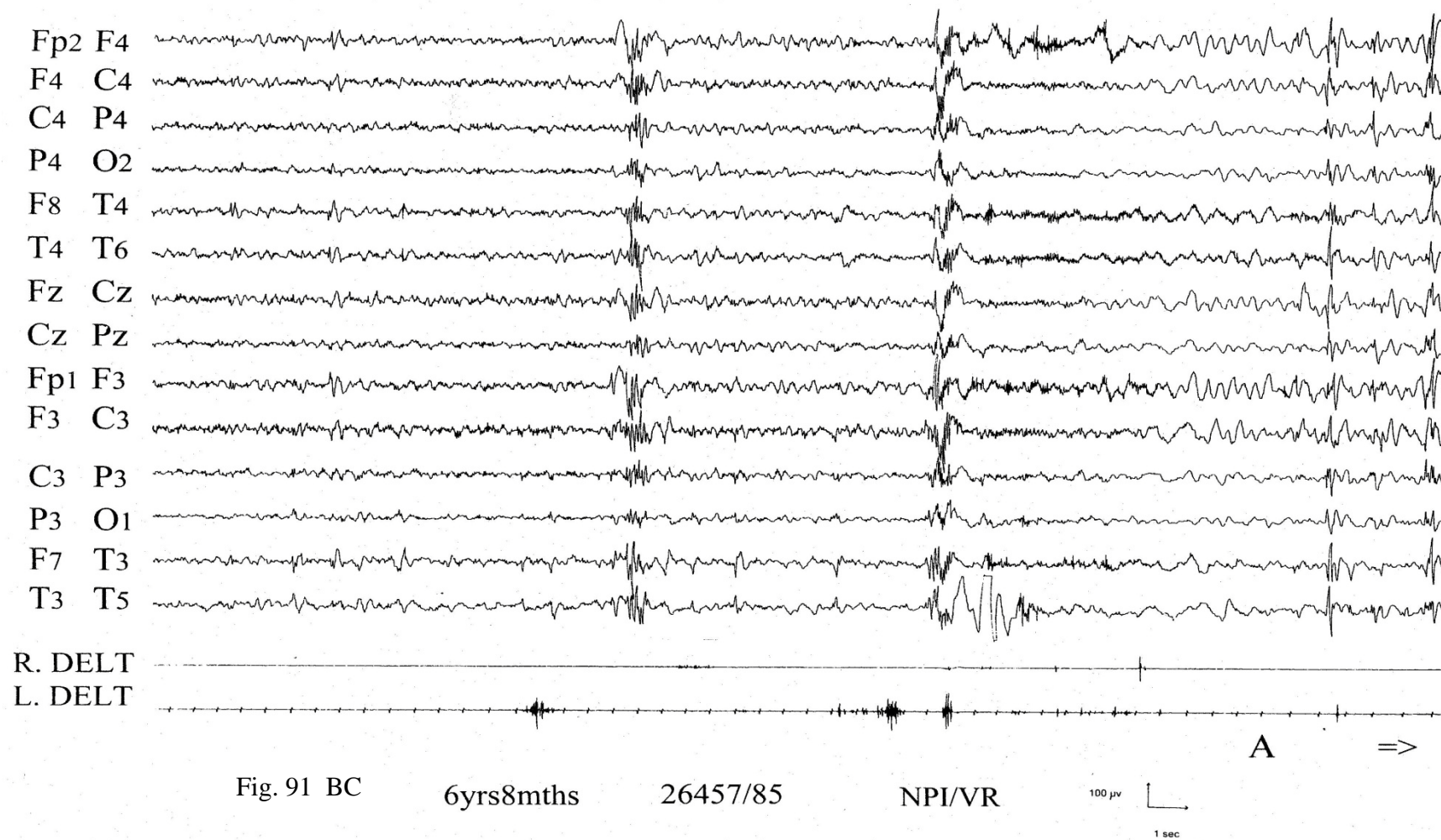
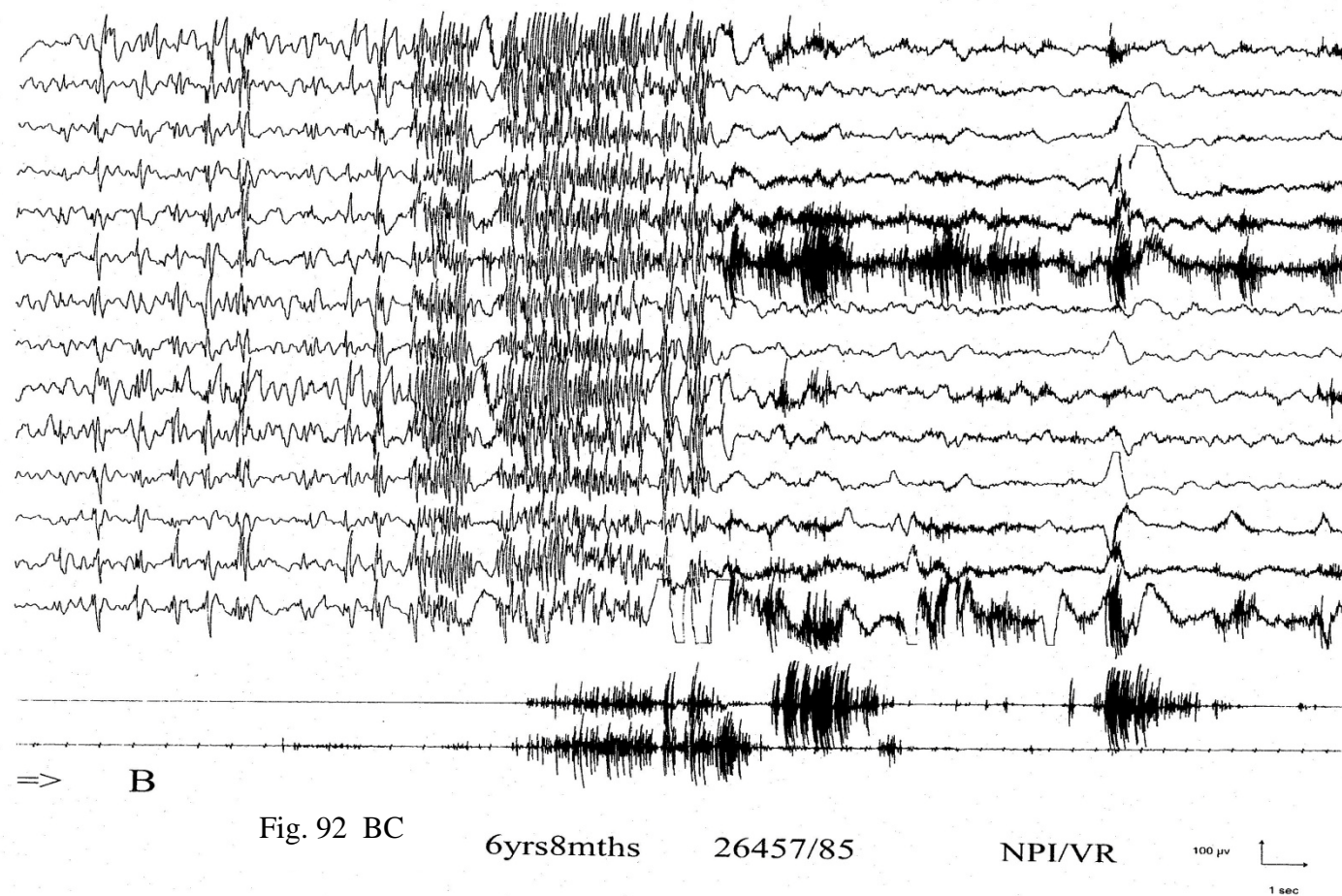


Fig. 90. Caso de BC: en vigilia, sobre una actividad de fondo poco organizada y reactiva para su edad, se observa la persistencia de episodios críticos electro-clínicos, caracterizados desde el punto de vista EEG por la aparición de punta-onda aislada con mayor expresión en las regiones posteriores del hemisferio izquierdo, seguidas de una actividad rápida de baja amplitud, de duración variable, de pocos a 8-10 segundos, junto a la cual el niño se detiene en su movimiento, en ausencia de claras manifestaciones clínicas.





Figs. 91 y 92. Caso de BC: en fase de adormecimiento podía presentar frecuentes manifestaciones críticas a mínima y manifestaciones de tipo tónico generalizado de breve duración, correlacionadas desde el punto de vista clínico por la evidencia de un hipertono de las extremidades superiores sobre las que se superponen mioclonías.

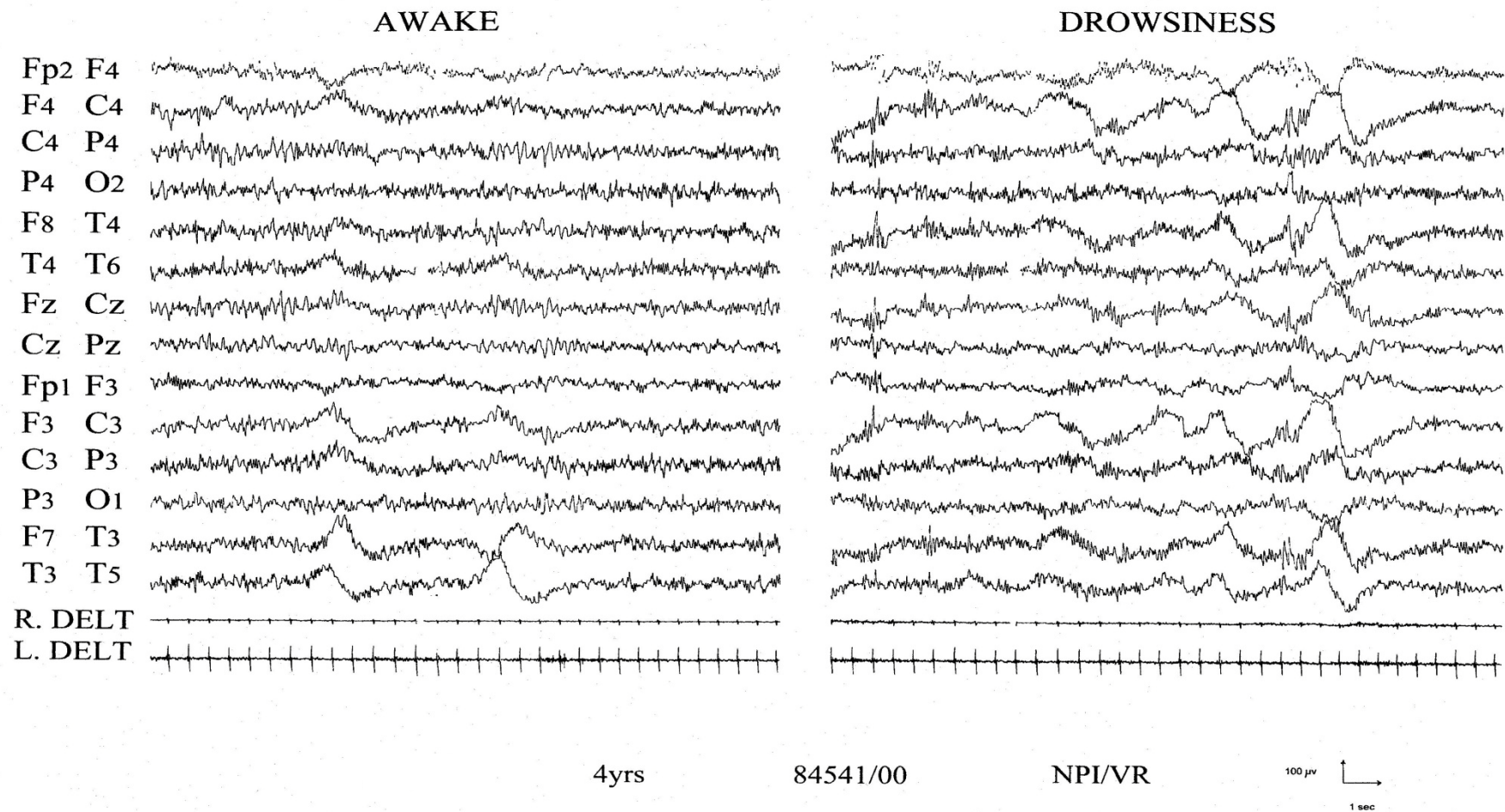


Fig. 93. Caso de PDV: en vigilia se observa una actividad theta a 6-7 c/s entremezclada con una actividad rápida de amplitud media, de frecuencia variable, comprendida entre 12 y 20 c/s, difusa en los dos hemisferios, en ausencia de anomalías paroxísticas. La actividad rápida se incrementa hasta llegar a ser casi continua en fase de adormecimiento.

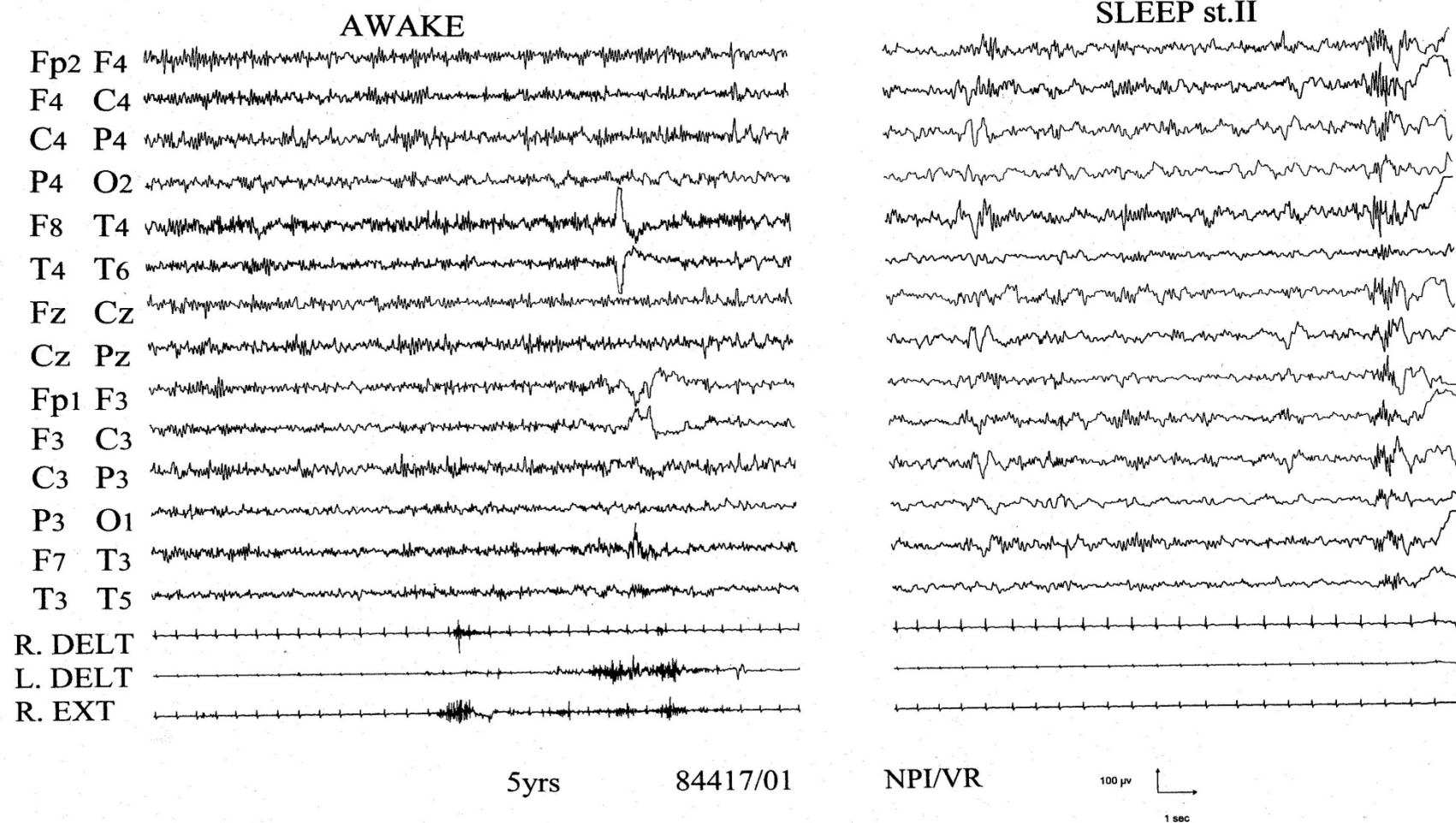
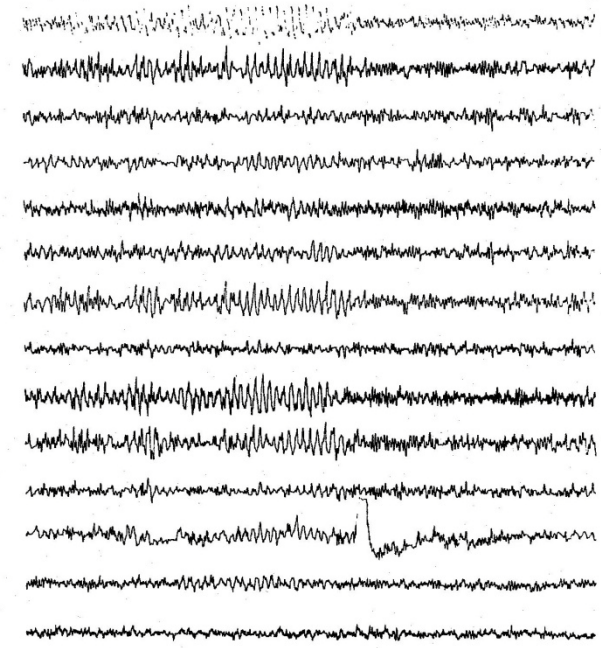
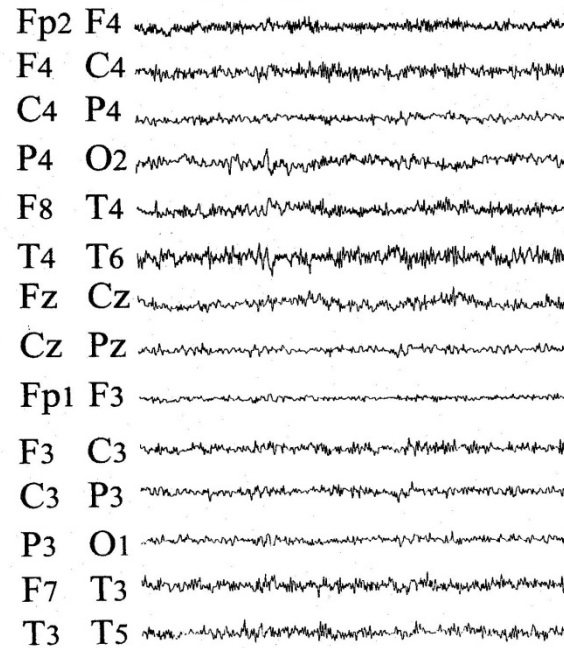
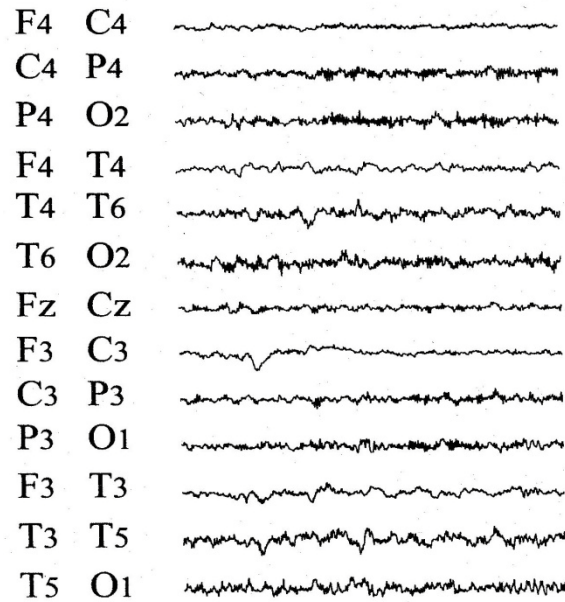


Fig. 94. Caso de PDV: a la edad de 5 años, en vigilia, se observa la presencia de la actividad rápida, inhabitual y difusa. Durante el sueño aparecen brotes breves de punta y polipunta rápida, sin correlato clínico asociado.

AWAKE



7mths 18days 46477/92

3yrs 6mths 60094/95

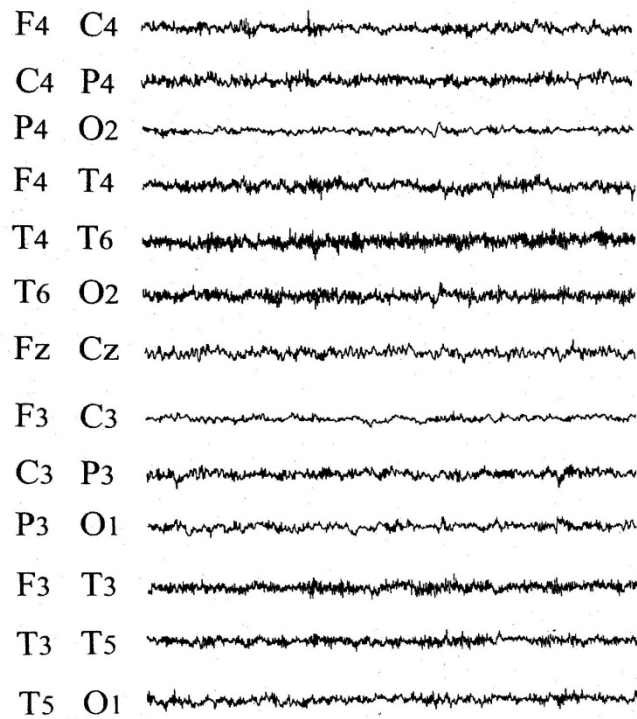
10yrs 91533/01

NPI/VR

100 μ V
1 sec

Fig. 95. Caso de LA: durante el seguimiento a diversas edades, desde los 7 meses hasta los 10 años, se observa, sobre una actividad de fondo theta a 7 c/s, una actividad rápida inhabitual a 12-14 c/s subcontinua, difusa, predominante sobre las regiones centro-temporales de los dos hemisferios.

AWAKE



AWAKE

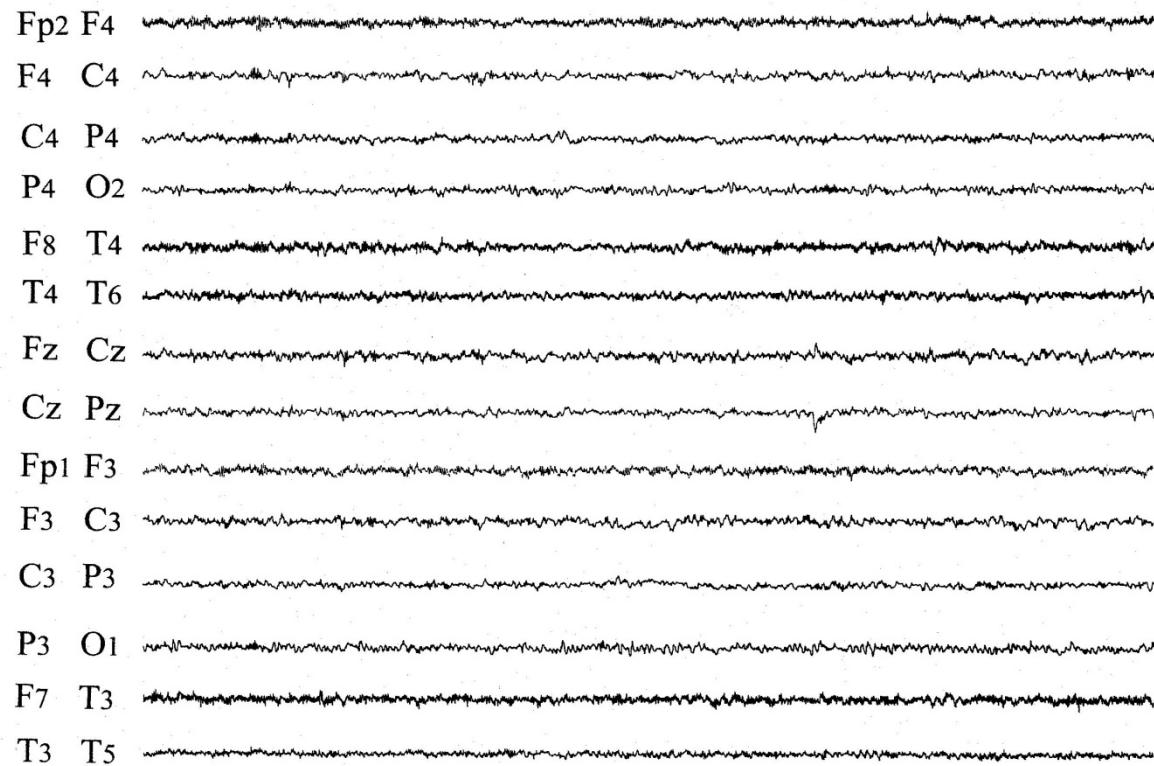


Fig. 96 BC

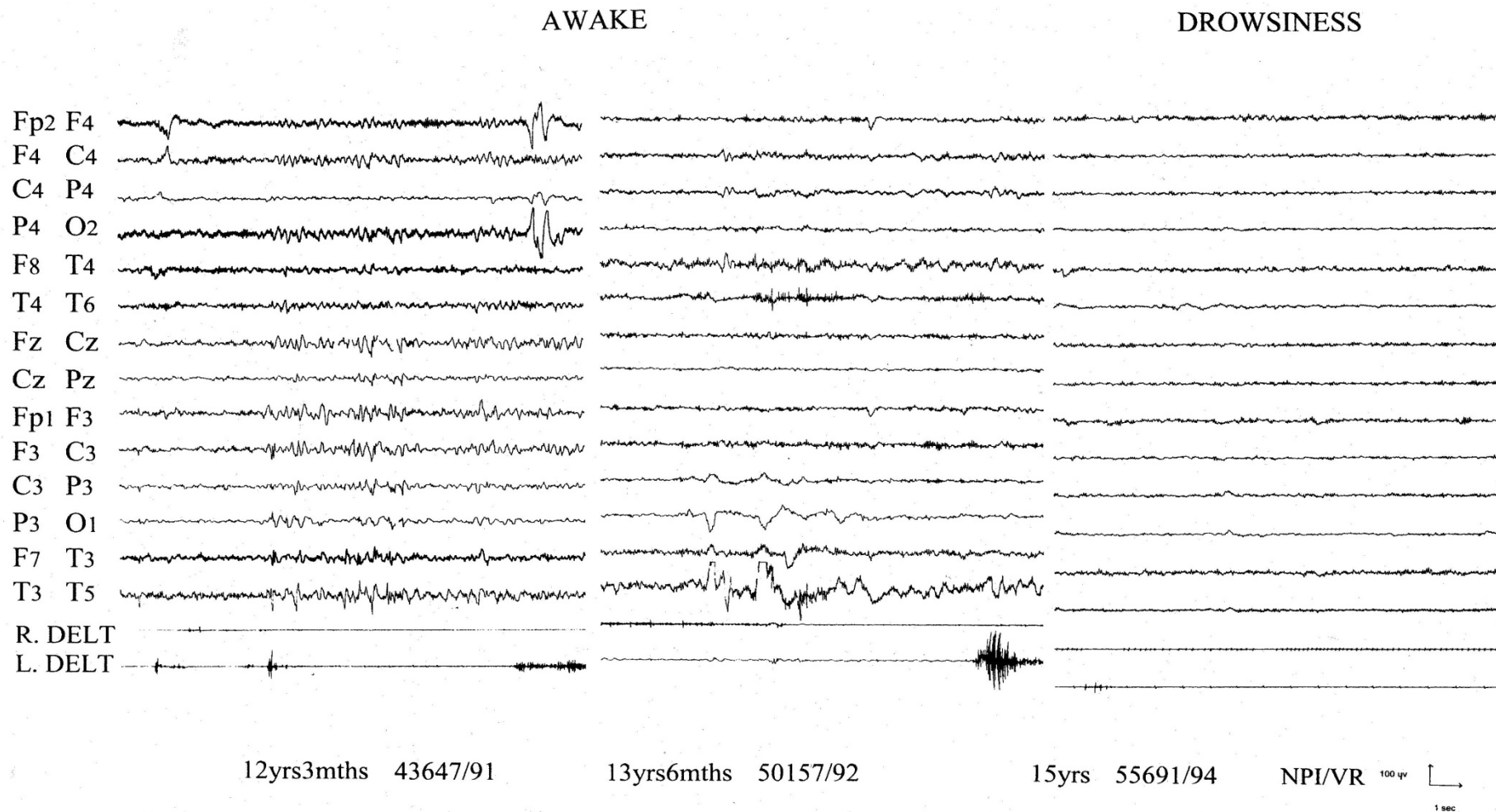
18mths 15031/80

4yrs

20349/83

NPI/VR

100 μ v
1 sec

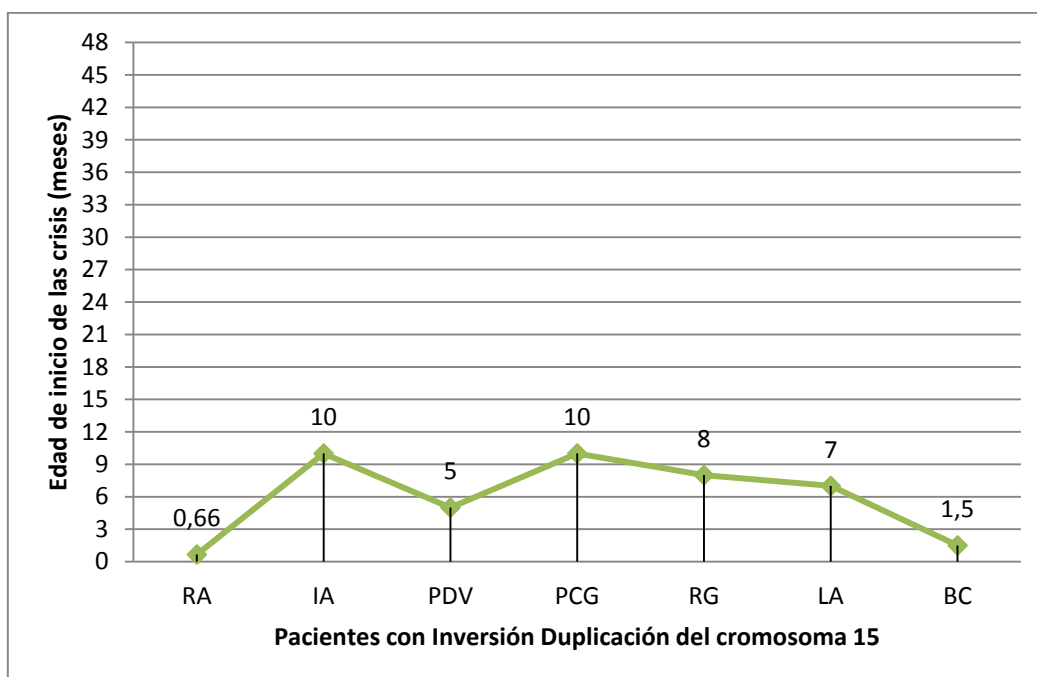


Figs. 96 y 97. Caso de BC: los estudios EEG realizados en momentos diversos de la evolución, desde los 18 meses hasta los 15 años, muestran la persistencia de una actividad rápida inhabitual, difusa, evidente tanto en vigilia como en fase de adormecimiento.

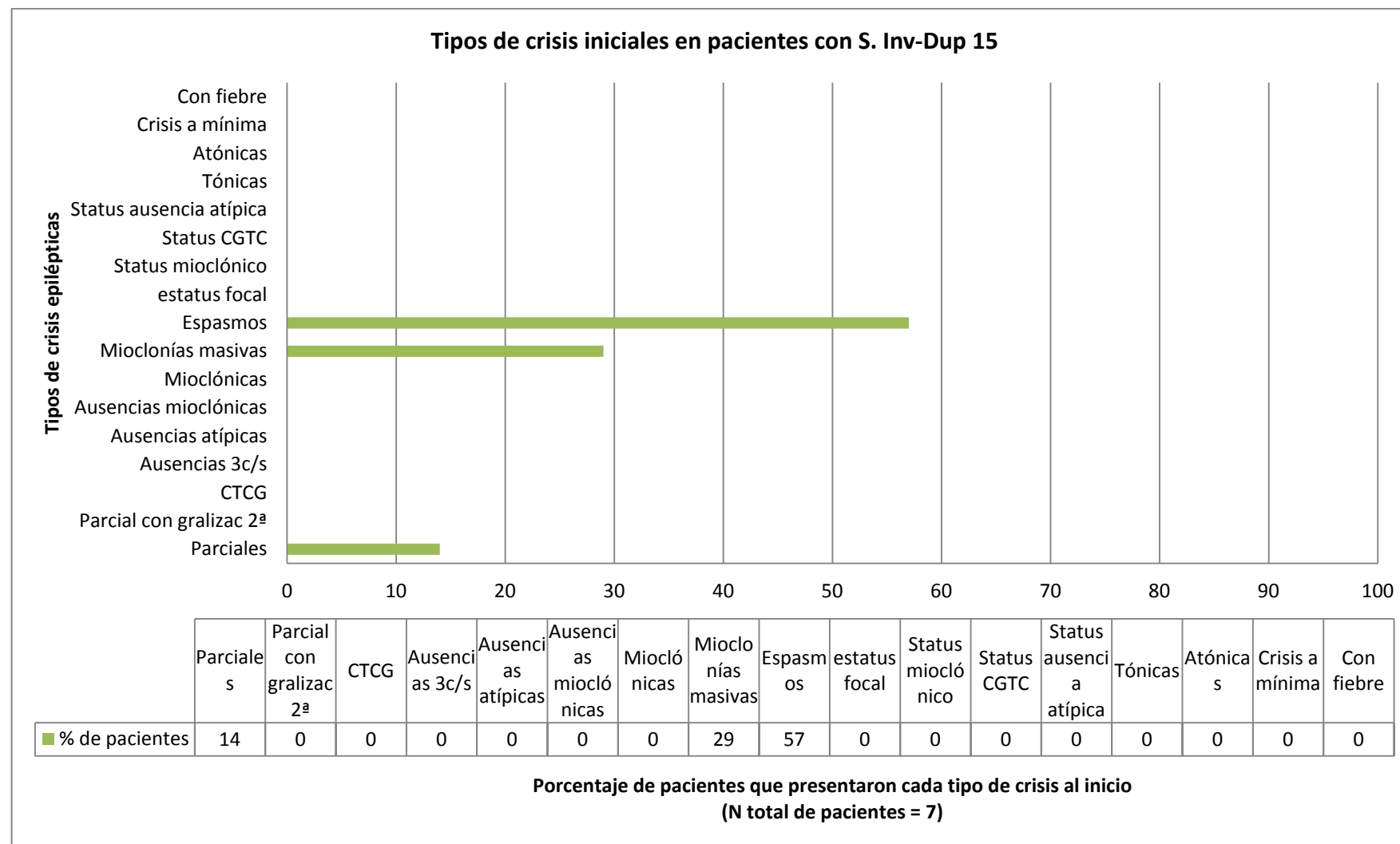
Otros datos generales del cuadro neurológico

- Alteraciones radiológicas: se describieron alteraciones radiológicas estructurales en 1 de los siete pacientes (14%) en PDV. Se pueden ver más detalles en la tabla 7.
- Dismorfismos: se describieron en 4 de los 7 pacientes (57%), independientemente del tipo de dismorfismo.
- Déficit cognitivo: el déficit cognitivo fue en los 7 casos de grado medio-grave.
- Alteraciones del lenguaje: no se observó ausencia del lenguaje en ningún caso, y se describieron déficits del lenguaje en 2 de los 7 pacientes (29%).
- Alteraciones motoras: la hipotonía fue lo que se encontró en más casos, en 4 de los 7 casos (57%), y la tetraparesia hipotónico-distónica en 2 de los 7 casos (29%), no describiéndose en ningún caso el hallazgo de hipertonía, distonía o ataxia.
- Se registró un trazado EEG compatible con una encefalopatía epiléptica en 6 de los 7 pacientes (86%). Se puede ver en la tabla 7 en qué pacientes se especificó este dato en algún momento del seguimiento

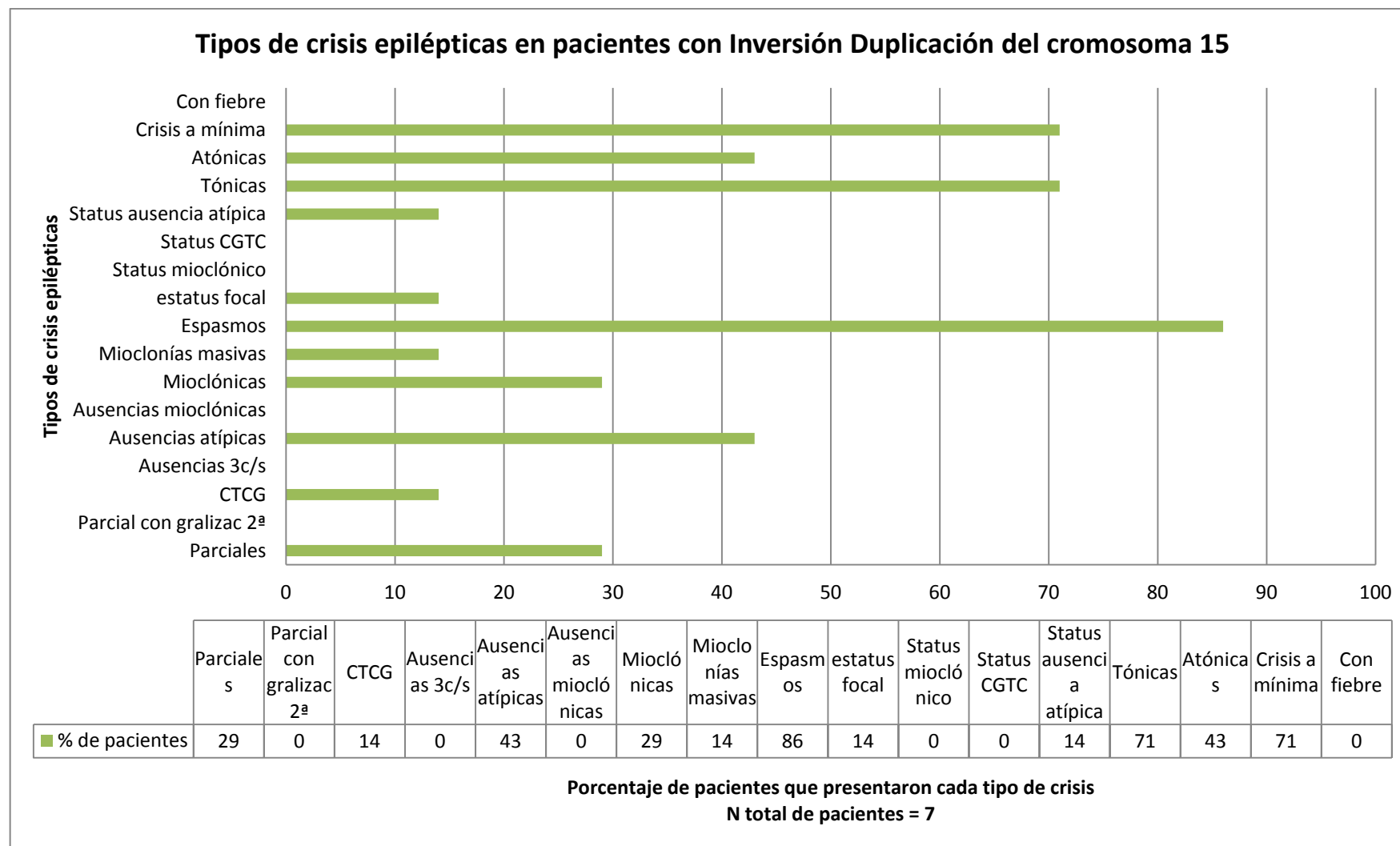
GRÁFICAS



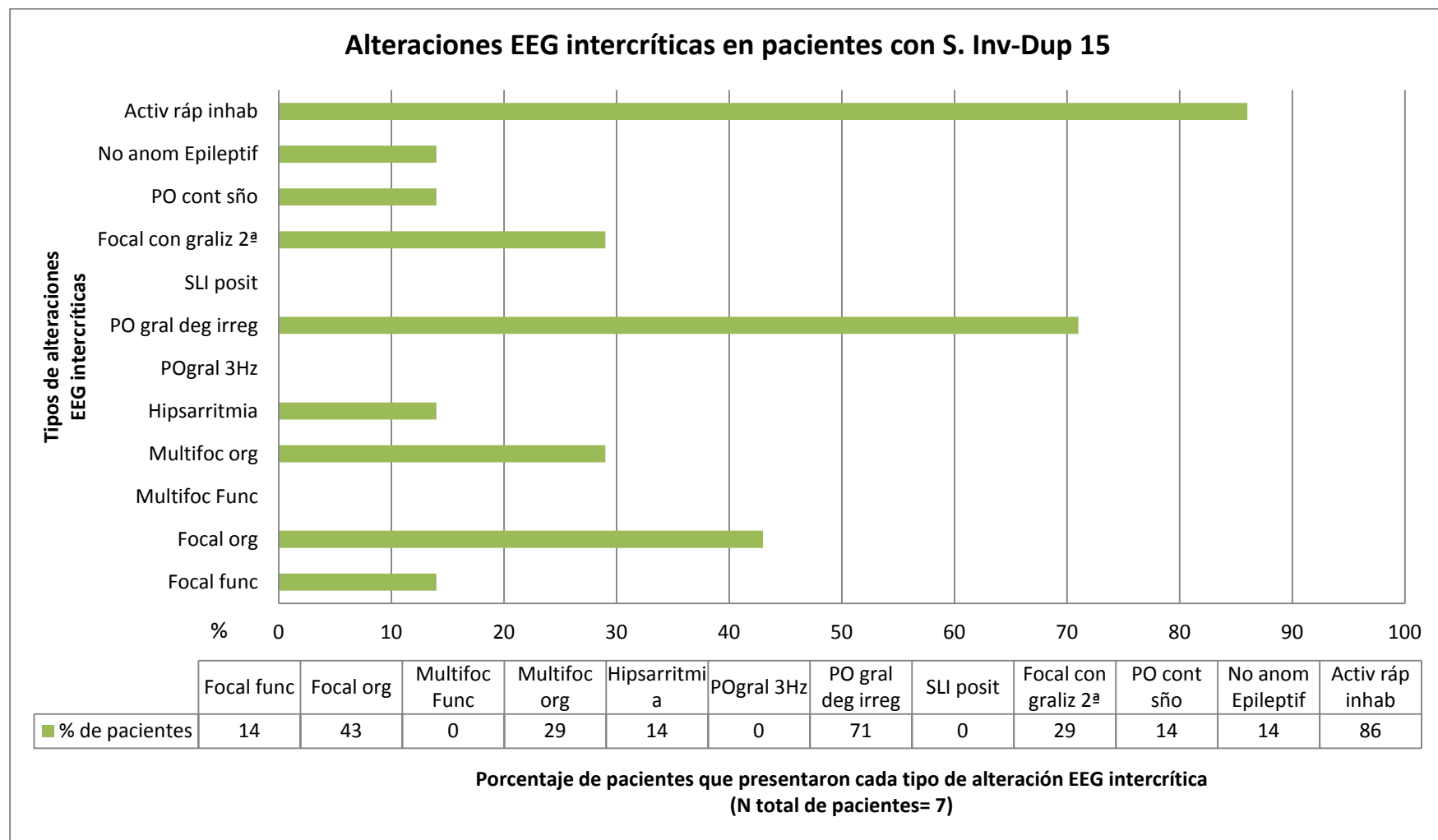
Gráfica 17.- Edad de inicio de las crisis en los pacientes diagnosticados de S. Inv-dup (15). (eje horizontal: iniciales de los pacientes; eje vertical: edad de inicio de las crisis expresada en meses)



Gráfica 18.- Tipos de crisis epilépticas descritas en los pacientes diagnosticados de S. Inv-dup (15) al inicio de su seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 19.- Tipos de crisis epilépticas descritas en los pacientes diagnosticados de S. Inv-dup (15) a lo largo de su evolución. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 20.- Alteraciones EEG intercríticas registradas en los pacientes diagnosticados de Inv-dup (15). (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de alteración EEG intercrítica; eje vertical: tipos de alteraciones EEG intercríticas)

Tabla 7.- Tabla de síntesis de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de Inv-dup (15)

Nombre (pacientes Inv-Dup 15)	RA	IA	PDV	PCG
F. Nacimiento	29/08/2000	23/08/1999	21/04/1996	31/10/1992
Sexo	F	M	M	F
Cariotipo	Inv.dup.(15), 15pter→15q11:15q13→15pter	47XY,mar.ish.dic.(15;15) (q12;q12)(D15S11+TUPLE1-)	47XY, inv.dup.(15q)	46XX +mar. Inv.dup. (15)
Edad 1ª crisis (meses)	20 d	10m	5m	10m
Tipo 1ª crisis	Mioclónica-tónica	Espasmos en flexión en serie. CTCG	Espasmos en extensión en serie	Espasmos en serie. Caída de la cabeza
Evolución de las crisis	Crisis a mínima; Crisis con mirada fija; Crisis tónicas breves.	Espasmos con revulsión ocular y parpadeo; CTCG; Ausencias atípicas; caídas tónicas.	Espasmos tónicos; crisis parciales; crisis a mínima con parpadeo; caídas	Espasmos; crisis tónicas; ausencias atípicas Lennox-like
Edad última visita	3 a	2 a 6m	6 a 10m	7 a 11m
Crisis última visita	No	No	No	Sí
Duración seguimiento	3 a	1 a 8m	6 a 5m	7 a 1m
Edad última crisis	3 a	2 a 6m	6 a 5m	7 a 11m
RX	RMN: normal	RMN: normal	RMN: Atrofia fronto-temporal izda. Micropoligiria frontal dcha.	RMN: normal
Antecedentes familiares	Retraso mental en primo de 1º grado	Epilepsia en familiar de 2º grado	Síndrome de Down en primo materno	Convulsiones febriles en familiares de 2º grado
Parto	Cesárea por cesárea previa	Cesárea programada	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Embarazo	Gripe, cálculo renal, hipotensión	Metrorragia al 6º mes	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Dismorfismos	Epicanto	Sí	No	No
Malformaciones	No	No	No	No
Retraso mental	Grave	No	Grave	Grave
Lenguaje	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotonía	Sí	Sí +++	Sí	Sí
Ataxia	Sí		Sí	Sí
Otras alteraciones neurológicas		Marcha ausente	Encefalopatía	Encefalopatía
Alteraciones psiquiátricas	Autismo	Autismo	Autismo	Autismo
EEG intercrítico	4m: Actividad rápida inhabitual difusa o en regiones centrales y del vértice. Focal orgánica. PO generalizada degradada irregular.	Actividad de fondo escasamente organizada. Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular.	4 a: Actividad rápida inhabitual. Actividad de fondo escasamente organizada. Multifocal orgánico. Hipsarritmia. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria. - PL o P-PP difusas, + en regs	2 a: Actividad rápida inhabitual. Actividad de fondo mal organizada. PO generalizada degradada irregular. - P y OA difusas. P y PP-OL difusas más anteriores.

			ants, + dchas. - MF, a veces +dchas, + en sueño. - PPO rápida, difusa, pseudorrítmicos.	
EEG crítico			7m: Síndrome de West- encefalopatía → Síndr de Lennox. - Crisis de inicio en área suplementaria motora con postcrítico + lento izdo;	4 a 4m: Lennox-Gastaut Encefalopatía epiléptica con PO degradada difusa, más anterior bilateral.

Nombre (pacientes Inv-Dup 15)	RG	LA	BC
F. Nacimiento	30/06/1990	13/08/1991	16/03/1979
Sexo	F	M	M
Cariotipo	Inv.dup. (15)	47XY, +mar (15pter→15q12:15q12→pter)	47XY +der(15) (15pter→15q1:15q11→15pter)
Edad 1ª crisis (meses)	8m	7m	45 d
Tipo 1ª crisis	Espasmos en serie que desaparecieron con ACTH.	Espasmos frustrados. Crisis parciales.	Mioclónías masivas
Evolución de las crisis		3 a: espasmos tónicos; Crisis tónicas; caídas; ausencias atípicas; estado de mal epiléptico focal..	4 a: crisis con caída; 6 a: Crisis mioclónicas, crisis con caída, crisis tónicas, AA, espasmos en serie.
Edad última visita	4 a 5m	12 a	21 a 6m
Crisis última visita	No	Sí	No
Duración seguimiento	3 a 9m	11 a 5m	21 a 5m
Edad última crisis	9m	12 a	16 a
RX	RMN: atrofia occipito-parietal bilateral	RMN: atrofia cortical y subcortical asociada a retracción fronto- parietal izdo.	RMN: normal.
Antecedentes familiares	No	No	No
Parto	Sin alteraciones	Bajo peso al nacer	Tetania del neonato
Embarazo	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Dismorfismos	No	Sí	Sí
Malformaciones	No	No	No
Retraso mental	Grave	Grave	Muy grave
Lenguaje	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotonía	Sí	Sí +++	Sí +++
Ataxia	Sí		Sí
Otras alteraciones neurológicas	Encefalopatía epiléptica	Tetra-distonía	Encefalopatía, Síndr de Lennox- Gastaut.
Alteraciones psiquiátricas		Autismo	Autismo
EEG intercrítico	11m: Actividad rápida inhabitual. Focal orgánico. PO generalizada degradada irregular.	9 a: Actividad rápida inhabitual. Focal funcional. Focal con generalización secundaria. PO continua/pseudocontinua durante el sueño. - P y PL a 3-4Hz en región C-P-T bilat independientes algo + izdo., a veces difuso.	Actividad rápida inhabitual. Actividad de fondo escasamente organizada. No anomalías epileptiformes.
EEG crítico	P hipervoladas difusas.		

6.- LISENCEFALIA Y SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

Casuística

Como se puede ver en la tabla 3 del Anexo y en la tabla 8, en nuestra muestra tenemos 7 pacientes diagnosticados de delección del cromosoma 17, causando un cuadro de lisencafaia en 6 casos, y S. de Smith-Magenis en 1 caso. Los 7 pacientes de nuestra muestra son del sexo femenino.

Tipo de alteración cromosómica

En 6 de los 7 casos se encontró una delección del brazo corto del cromosoma 17, configurando un síndrome de Miller-Dieker, menos en un caso que provocó un síndrome de Smith-Magenis. En un caso se encontró una mutación en el cromosoma 17, pero que también provocó un cuadro de paquigiria.

Crisis epilépticas

Como se puede observar en la gráfica 21, la edad de inicio de las crisis se produjo en todos los casos en el primer año de vida, salvo en la paciente LR, que tuvo el inicio de las crisis a los 3 años de edad, y coincide con el caso en el que la alteración cromosómica era una mutación. El inicio más precoz fue en la paciente AV, que tuvo un inicio de las crisis en período neonatal, a los 4 días de vida. La edad media de aparición de las crisis fue de unos 3 meses (entre 4 días de vida y 7 meses), si no contamos el caso que tuvo el inicio con 36 meses de edad, y teniéndolo en cuenta la edad media de aparición de las crisis fue de unos 8 meses.

En cuanto a las crisis al inicio del cuadro epiléptico, llama la atención, que en 4 de los 7 pacientes las crisis iniciales tenían como elemento llamativo en la descripción la apnea y/o cianosis (en AV, AG, RF y TG), tratándose probablemente de crisis tónicas. Dos pacientes presentaron como crisis iniciales los espasmos epilépticos (DD y ME), aunque luego se describieron en otros 4 pacientes a lo largo de su evolución (AV, RF, TG, LR) y ME también presentó mioclonías parcelarias al inicio. La paciente LR presentó una CTCG. En este grupo de pacientes no tenemos datos de la evolución en la paciente AG,

en la paciente ME se observó una buena respuesta al tratamiento inicialmente, pero reaparecieron las crisis con unos 7 a 6m, en esta ocasión de tipo tónico. En el resto de pacientes se observó la combinación de diversos tipos de crisis, y no se observó remisión de las mismas con diversas edades en la última visita registrada a pesar de los tratamientos (AV con 3 años, RF con 2 años y 5 meses, LR con unos 8 años y DD con unos 3 años)

En la gráfica 23, podemos observar los tipos de crisis epilépticas que se describieron en este grupo de pacientes a lo largo de su seguimiento. Los espasmos epilépticos fueron los más prevalentes, observándose en un 71% (5/7), seguido de las crisis parciales y las crisis tónicas en un 57% (4/7), las crisis generalizadas tónico-clónicas, las crisis mioclónicas y el estado de mal epiléptico de ausencias atípicas en un 29% de pacientes (2/7), y en un 14% de casos (1/7) se observaron crisis parciales con generalización secundaria, ausencias con punta-onda a 3 c/s, ausencias atípicas, ausencias mioclónicas y crisis con la fiebre. No se registró en ningún caso crisis “a mínima”, crisis atónicas, o estado de mal epiléptico focal, mioclónico o de crisis tónico-clónicas generalizadas.

Analizando en cuántos casos tenemos informes de crisis epilépticas registradas tenemos este dato en 6 de los 7 casos, y contamos con informes de estudios EEG o Vídeo-EEG de crisis registradas en 5 de los 6 pacientes (83%), por lo que se ve que los estudios EEG y Vídeo-EEG resultan de gran utilidad en los casos en los que existe la sospecha de crisis epilépticas, ya que cuando las presentan son suficientemente frecuentes como para poder registrarse y poder analizarse mejor y valorar mejor una respuesta al tratamiento.

Características de la actividad de fondo y de los trazados EEG

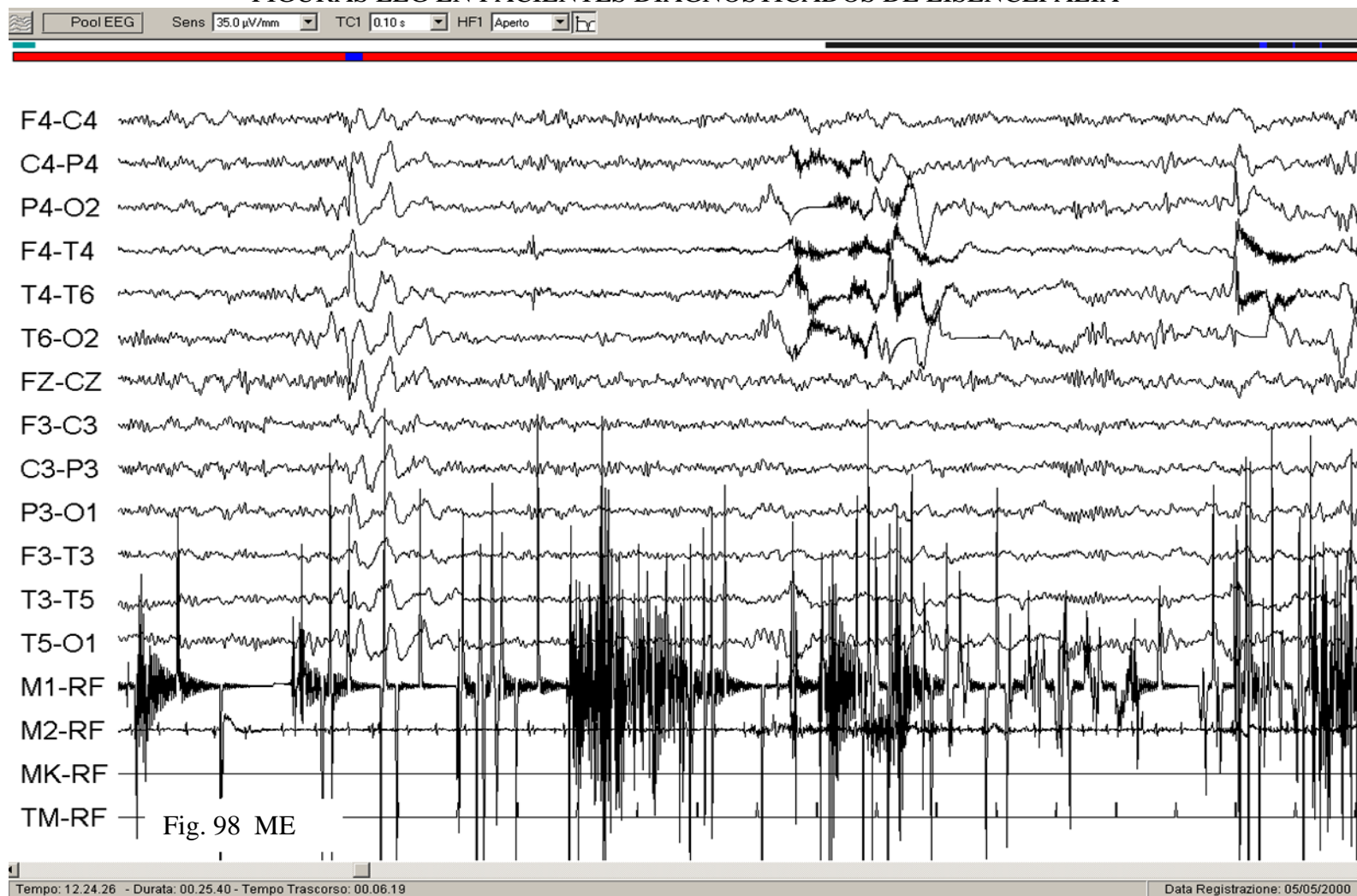
La actividad de fondo se muestra muy alterada y escasamente organizada en todos los pacientes. Lo que más llama la atención es la descripción en 5 de los 7 casos de una actividad rápida inhabitual, que se describe como una actividad α -like o simil arceaux, monomorfa, sinusoidal, en secuencias largas, de medio-alto voltaje, con una frecuencia de entre 14 y 20 c/s, escasamente reactiva a la apertura-cierre de ojos u otros estímulos, y con una distribución que en algunos casos se describe como difusa, y en otros con un predominio en regiones centro-temporales, fronto-centro-temporales o en regiones

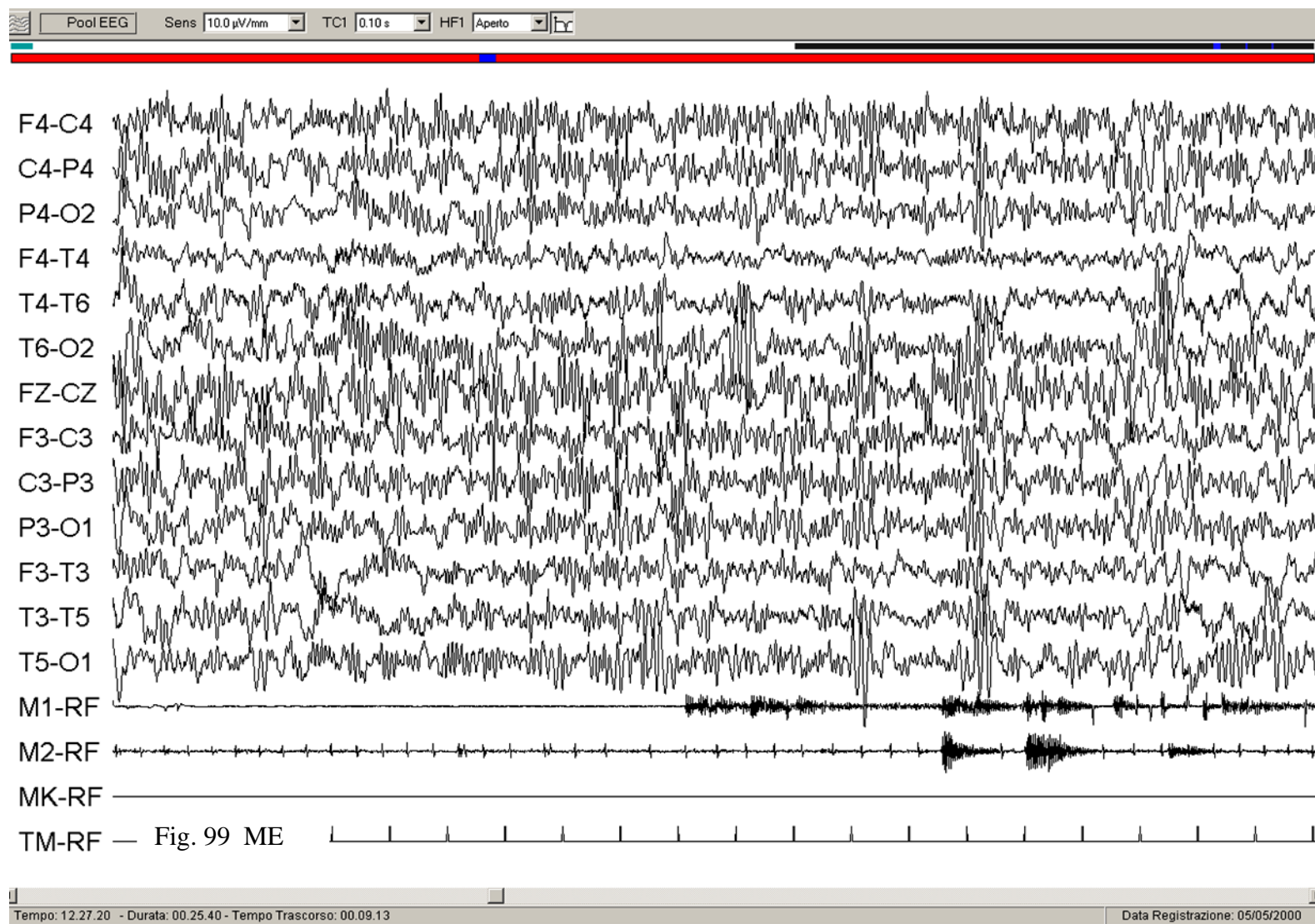
rolándicas bilaterales. En el caso de AG, en un estudio EEG refieren que esta actividad rápida no se modifica tampoco durante el sueño. Esta actividad inhabitual se registra en edades muy tempranas, como en el caso de AG que se describe ya a los 2 meses de vida, RF a los 3 meses de vida o DD a los 7 meses de vida. En los dos casos en los que no se registró esta actividad rápida inhabitual fueron en el caso de AV, en la que la actividad de fondo se mostró muy desestructurada desde el nacimiento hasta los últimos estudios que tenemos recogidos con 5 años de edad, y el caso de TG en el que no tenemos datos de los estudios EEG.

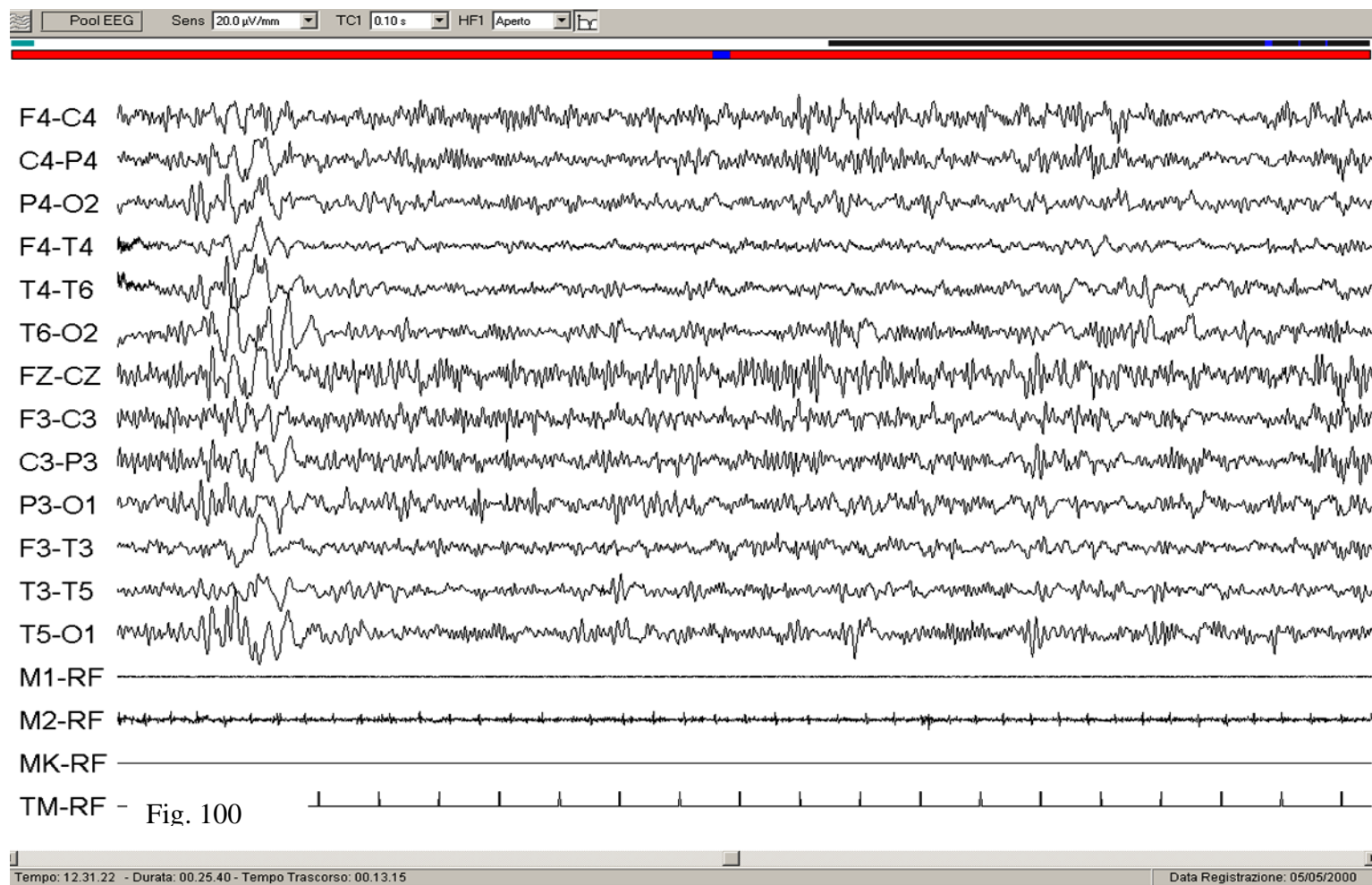
En la gráfica 24 se puede ver de manera esquemática las alteraciones EEG intercríticas que se registraron en los pacientes de nuestra muestra, teniendo en cuenta que al no tener información de los trazados EEG de la paciente TG los porcentajes se han obtenido con N= 6. Lo más prevalente fue la actividad rápida inhabitual descrita previamente y los paroxismos de punta-onda generalizada degradada irregular, que aparecieron en un 83% de pacientes (5/6). También fue habitual registrar anomalías epileptiformes focales/multifocales que orientaban a una alteración orgánica, en un 67% de casos (4/6). La hipsarritmia se registró en un 50% de casos (3/6), y las anomalías focales con tendencia a la generalización secundaria y las anomalías focales/multifocales con una morfología que orientaba a una alteración funcional se registraron en un 33% de casos (2/6)

En las figuras 98 a 109 que se muestran a continuación se pueden observar varios fragmentos de trazados EEG que ilustran algunas características de la actividad de fondo, las alteraciones EEG intercríticas y trazados EEG críticos en algunos de los pacientes diagnosticados de lisencefalia.

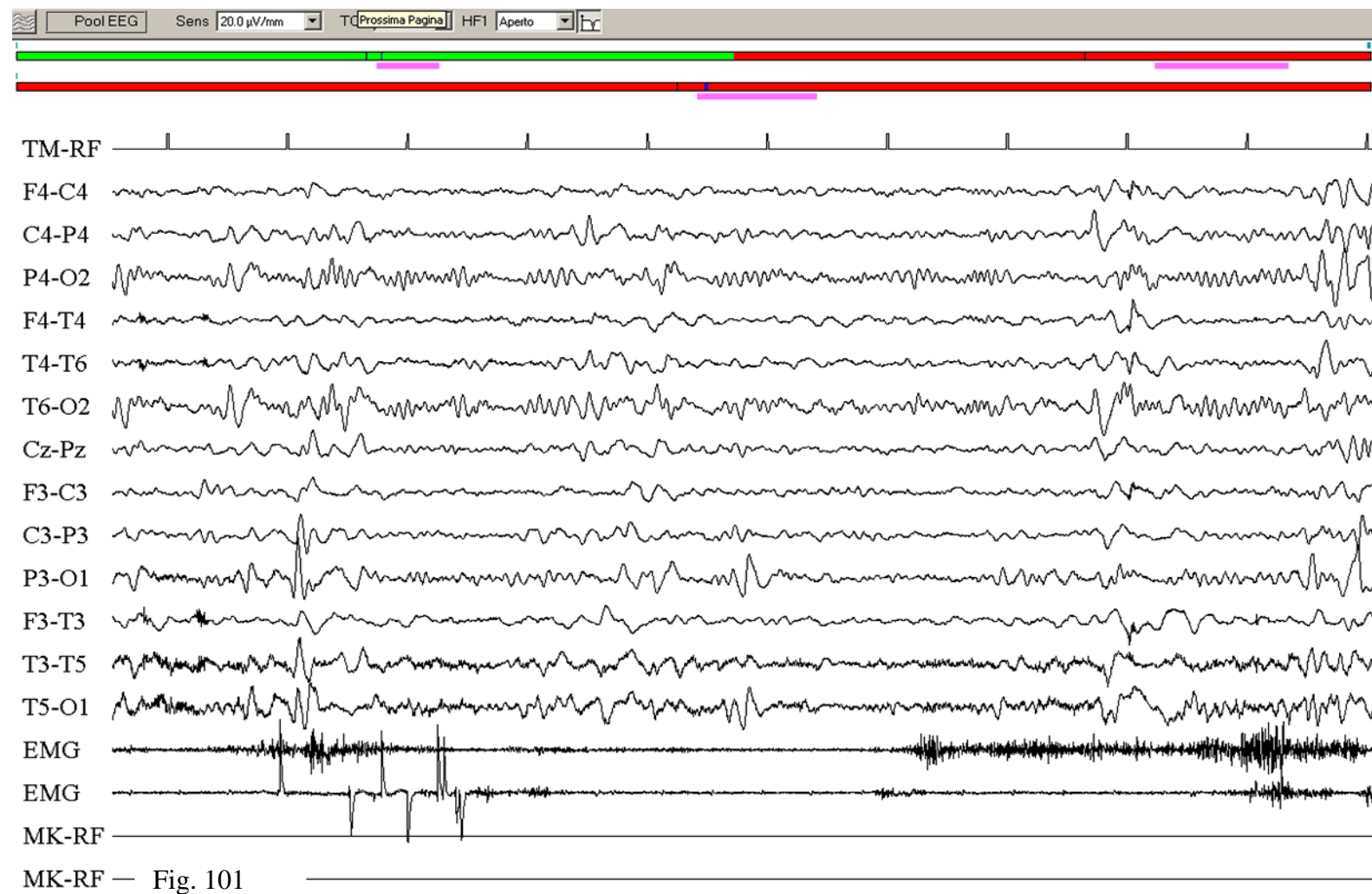
FIGURAS EEG EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LISENCEFALIA





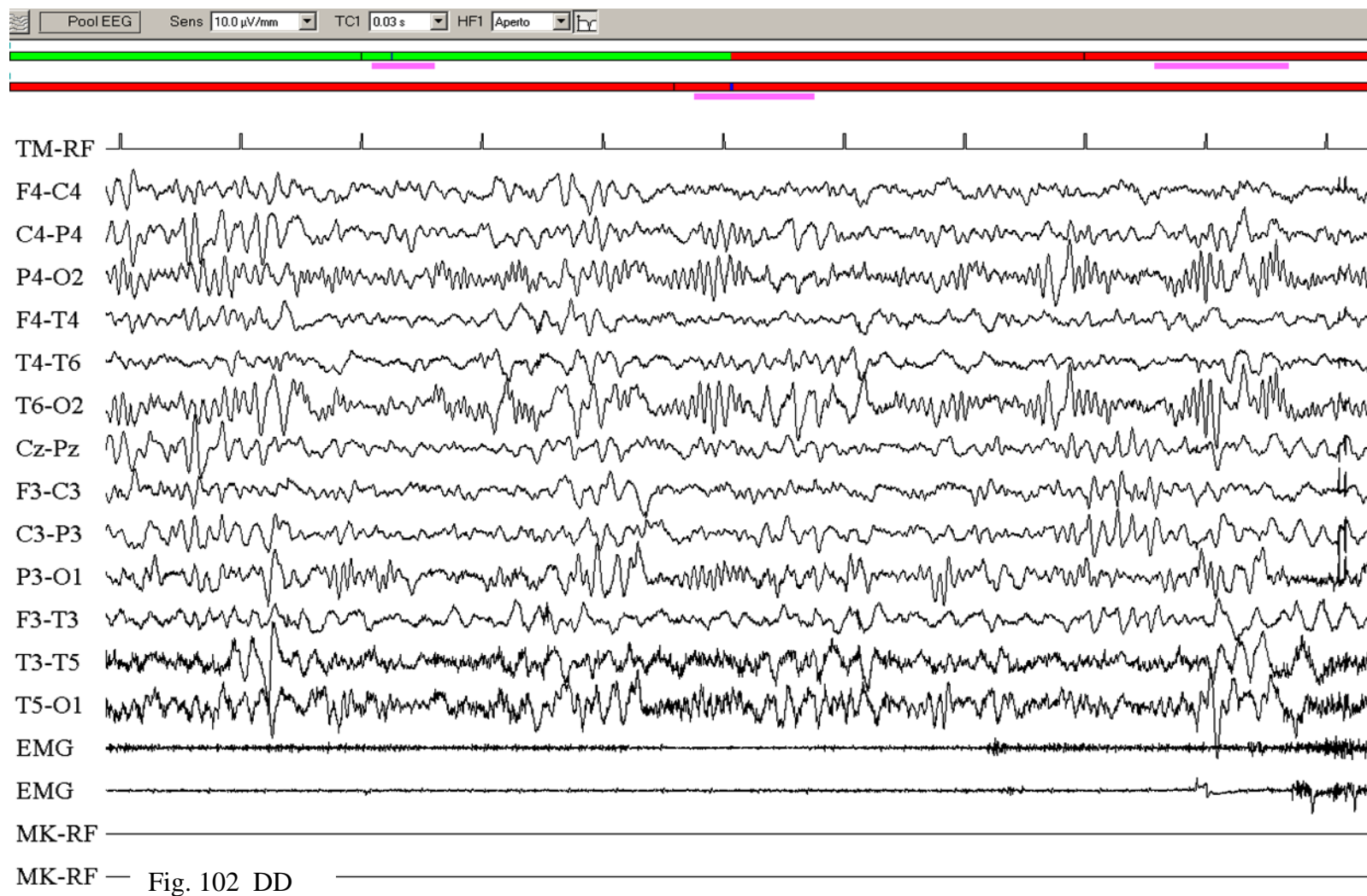


Figs. 98 a 100. Caso de ME: trazado realizado cuando la niña tenía 1 año, que muestra una actividad alfa-like inhabitual, difusa, di amplitud media, y di un paroxismo de punta-onda aparentemente infraclinico y muy ocasionales anomalías de punta-onda predominantes sobre las regiones posteriores de los dos hemisferios.



Tempo: 19.01.14 - Durata: 01.53.13 - Tempo Trascorso: 00.30.29

Data Registrazione: 01/03/2006



Tempo: 19.02.29 - Durata: 01.53.13 - Tempo Trascorso: 00.31.44

Data Registrazione: 01/03/2006

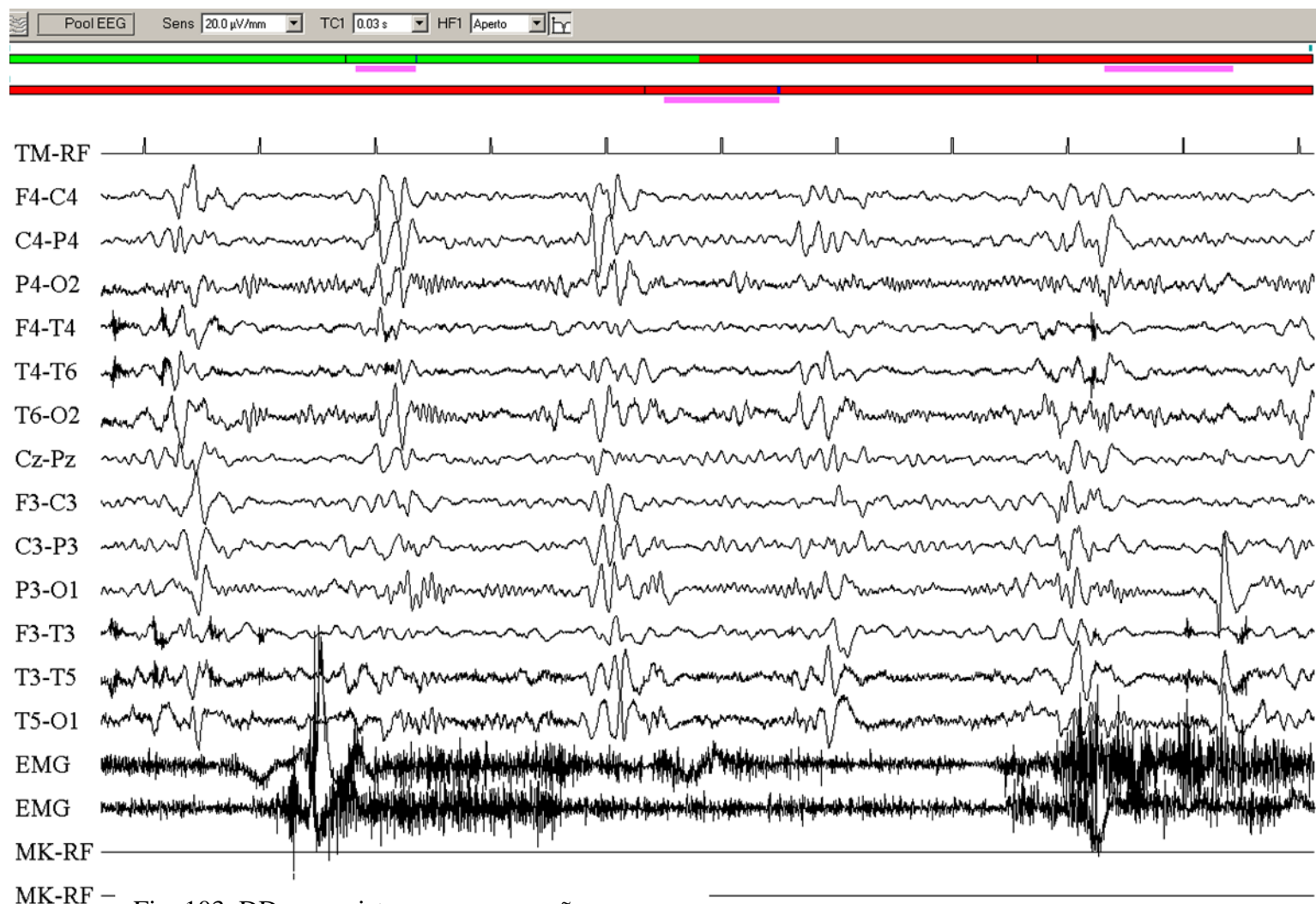
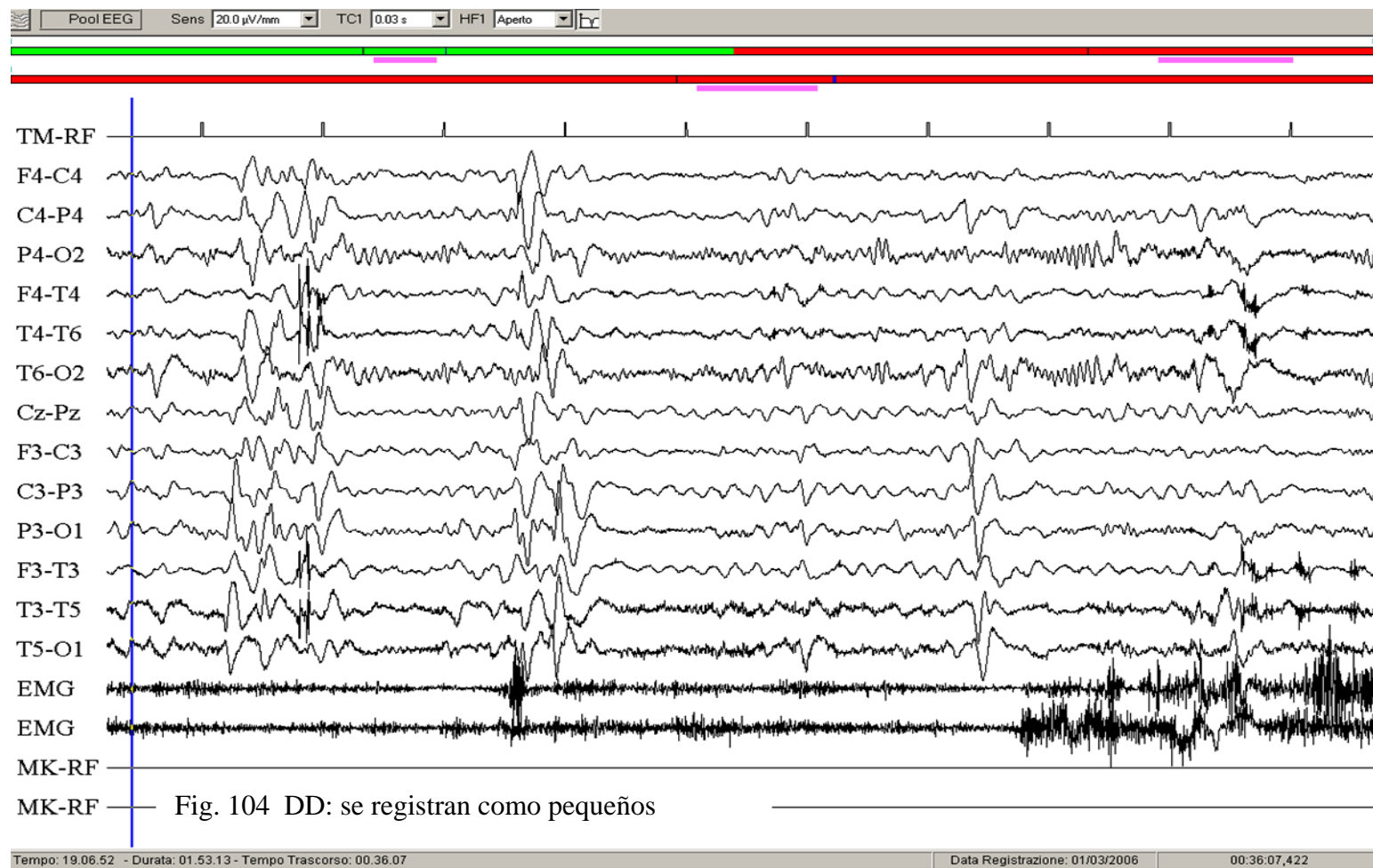


Fig. 103 DD: se registran como pequeños

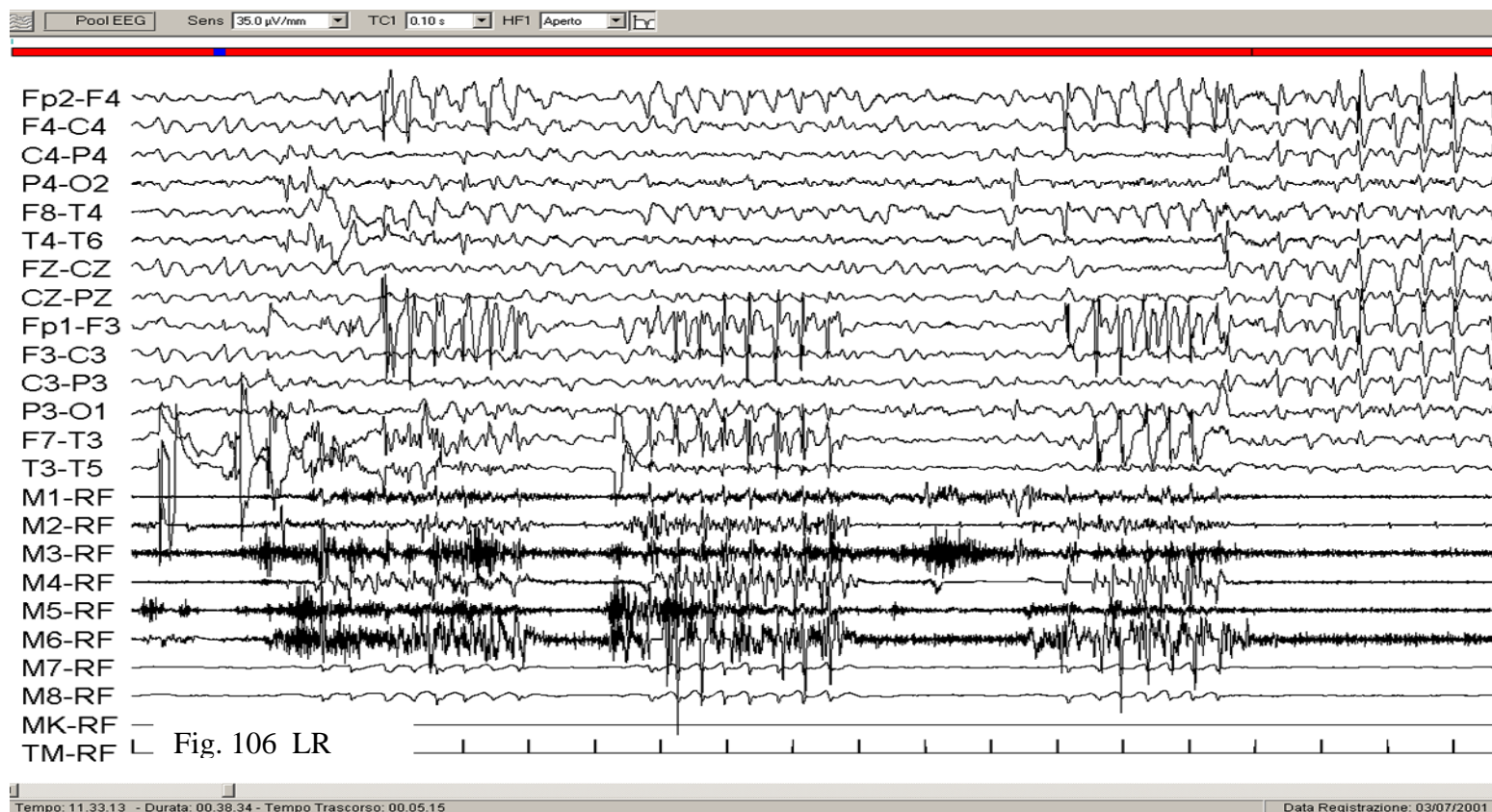
Tempo: 19.06.08 - Durata: 01.53.13 - Tempo Trascorso: 00.35.23

Data Registrazione: 01/03/2006

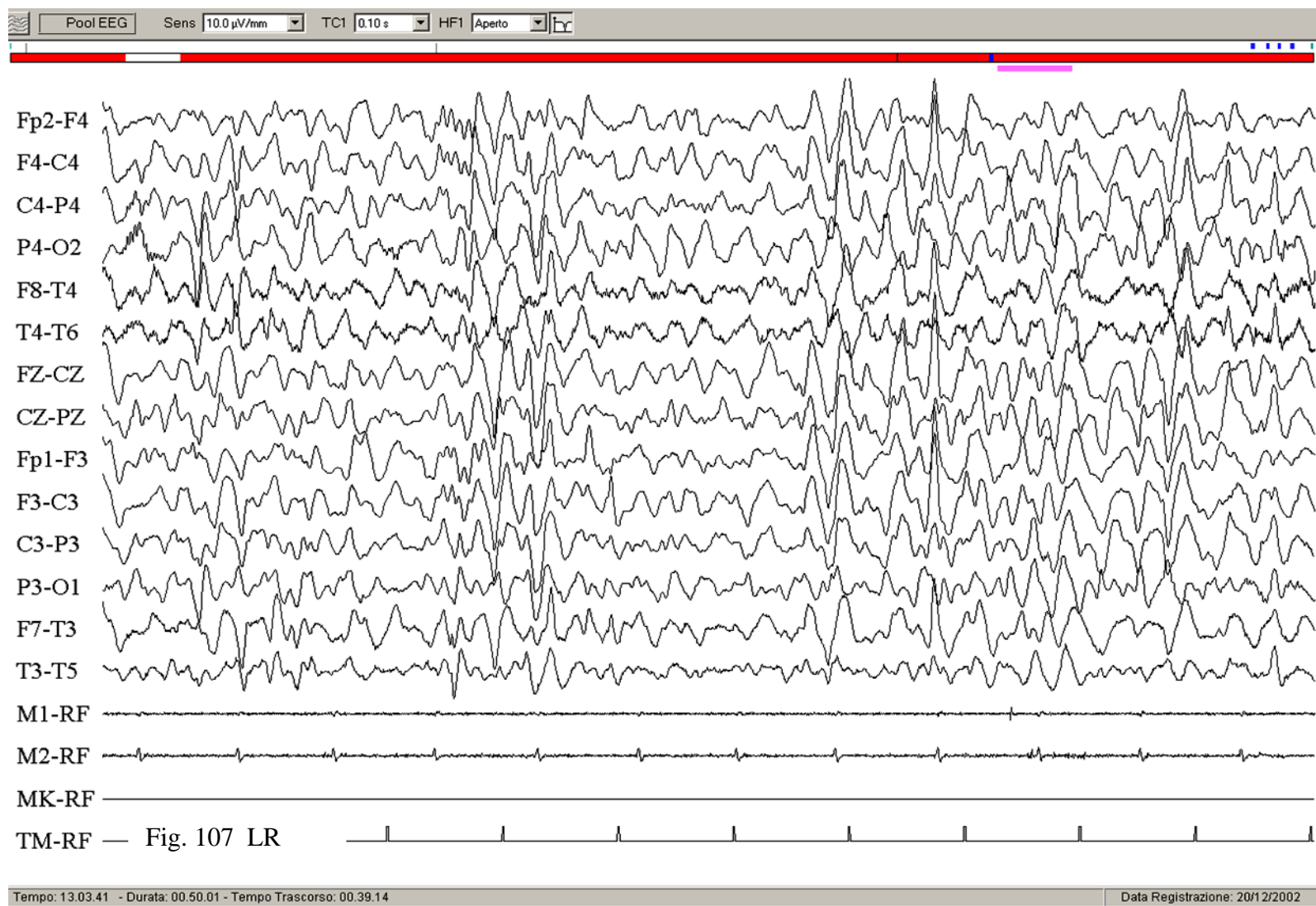


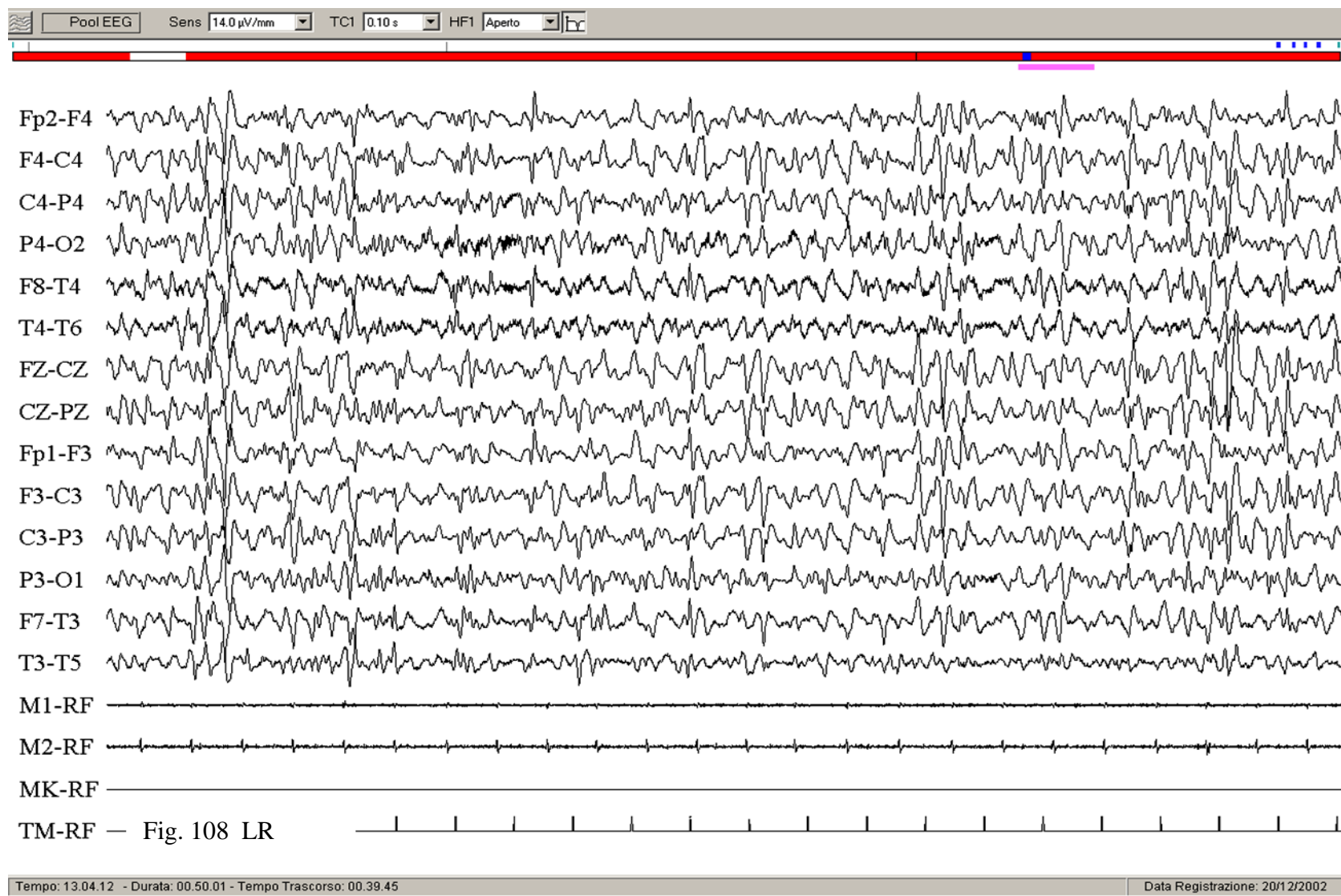
Figs. 101 a 104. Caso de DD: registro realizado cuando el paciente tenía 7 meses en el que se observa una actividad rápida inhabitual, sobre una actividad de fondo escasamente organizada, y la presencia de varios espasmos pequeños en serie.

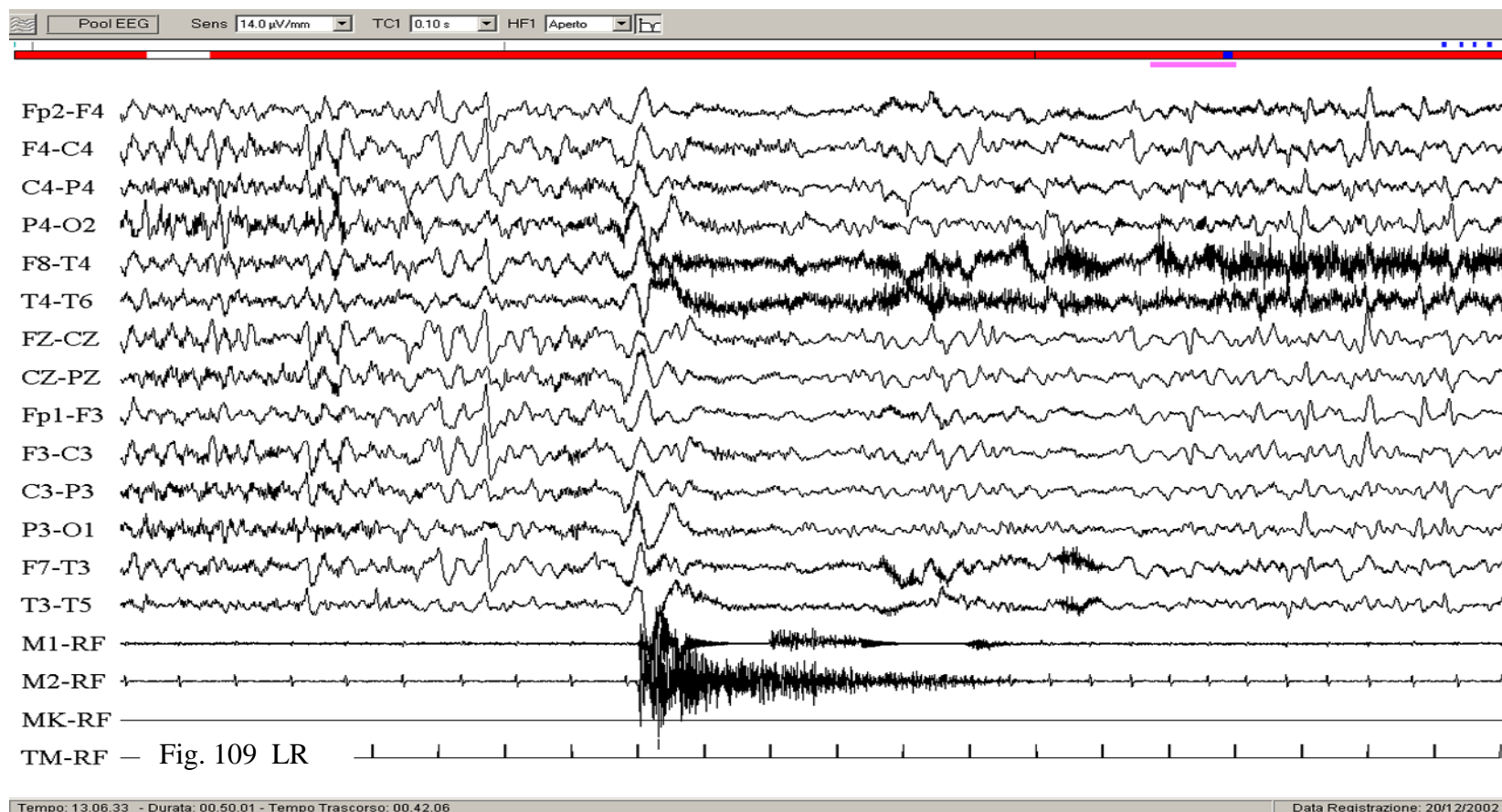




Figs. 105 y 106. Caso de LR: EEG realizado cuando la paciente tenía 8 años y 7 meses que muestra paroxismos difusos, de tipo punta-onda lenta, muchas veces asíncronos en los dos hemisferios, y que en ocasiones se organizan en paroxismos de punta-onda a 2'5 c/s, síncronos en los dos hemisferios, correlacionados clínicamente con una disminución de la vigilancia con detención de la actividad motora que estaba realizando. Se registran crisis de ausencias atípicas, y crisis que desde el punto de vista EEG, se caracterizan por la aparición brusca de una actividad rápida, de amplitud media-baja, de un par de segundos de duración, muchas veces desencadenada por una punta-onda rápida difusa inicial, correlacionada con una manifestación tónica que afecta a la musculatura del cuello, con una flexión brusca de la cabeza y de las extremidades superiores, realizando una especie de crisis tónica breve, generalizada.





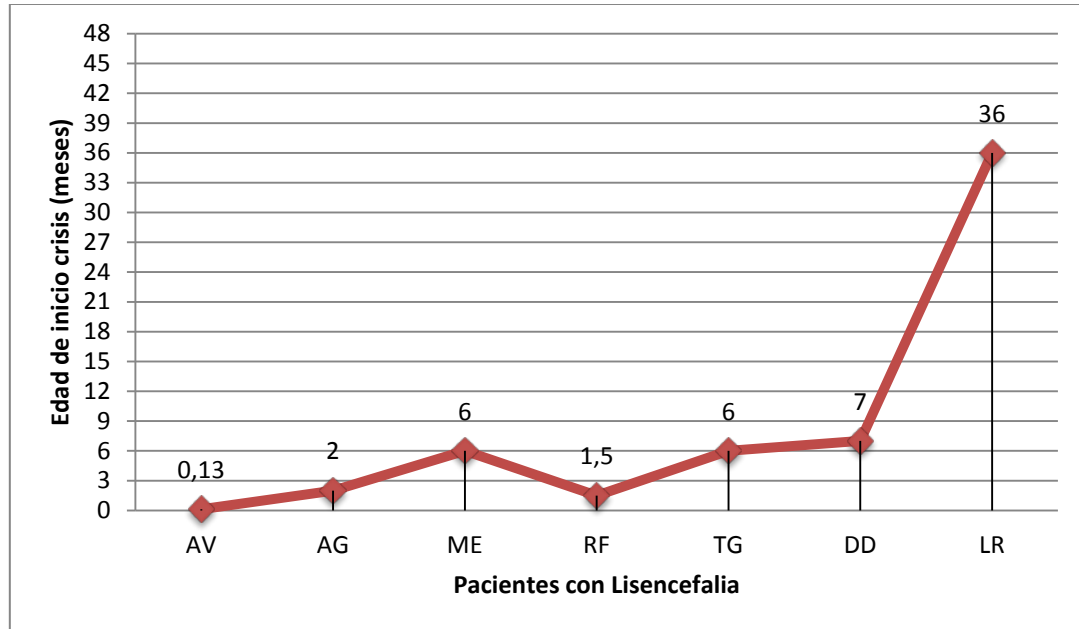


Figs. 107 a 109. Caso de LR: trazado realizado cuando la paciente tenía 10 años, que muestra una actividad rápida inhabitual de amplitud media, en las regiones parieto-occipitales de los dos hemisferios, predominante en hemisferios derecho, y la presencia de una actividad paroxística subcontinua de punta lenta y punta-onda lenta, de gran amplitud, entremezclada con ondas lentas amplias, que se registran de manera asíncrona en las regiones fronto-centro-occipitales de los dos hemisferios, con tendencia a deifundir a regiones adyacentes de los mismos, sobre todo durante el sueño. También se registran crisis electro-clínicas al despertar a tipo de espasmo y crisis tónica.

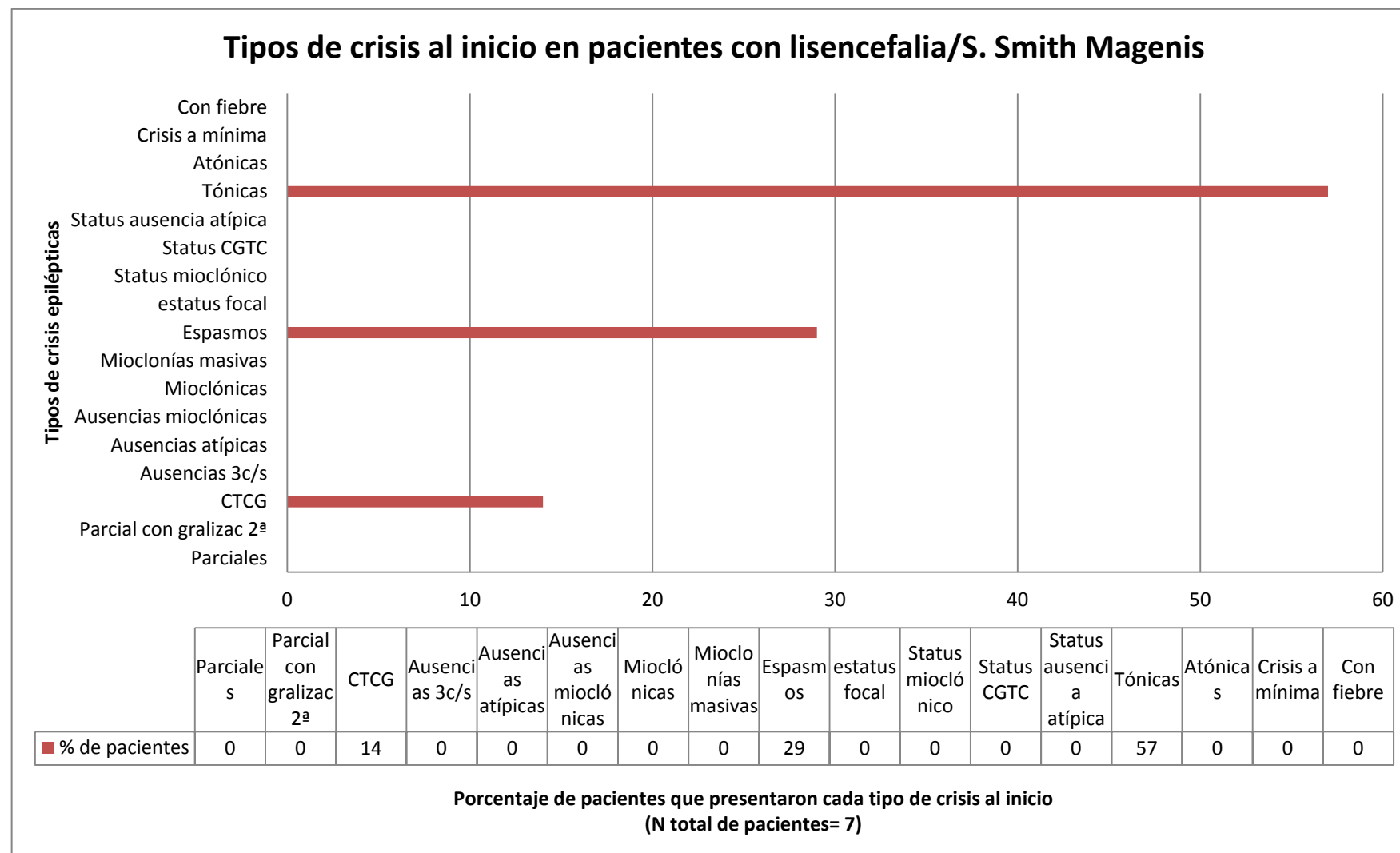
Otros datos generales del cuadro neurológico

- Alteraciones radiológicas: se vieron alteraciones en los estudios de neuroimagen en el 100% de los pacientes diagnosticados de lisencefalia (6/6), y no se observaron alteraciones estructurales en el caso diagnosticado de Síndrome de Smith-Magenis, por lo que en el total del grupo de alteración del cromosoma 17 se observaron alteraciones radiológicas estructurales en 6 de 7 pacientes (86%). Se pueden ver más detalles en la tabla 8.
- Dismorfismos: sólo teníamos el dato especificado de la presencia de dismorfismos en 4 de los 7 pacientes, presentando dismorfismos todos ellos (57%)
- Déficit cognitivo: tenemos este dato de 6 de los 7 pacientes, y todos presentaron déficits cognitivos, siendo de grado medio-grave en 5 casos (83%), y de grado leve sólo en un caso (17%).
- Alteraciones del lenguaje: se describió ausencia del lenguaje en un caso (14%), y déficit del lenguaje en otro caso de los 7 pacientes.
- Alteraciones motoras: llama la atención que dentro de las alteraciones motoras, se describió la hipotonía en el 100% de los casos (7/7). La tetraparesia hipotónico-distónica se describió sólo en 2 casos (29%), mientras que no se describieron casos con hipertonía, distonía o ataxia.
- Se registró una encefalopatía epiléptica en 5 de los 7 pacientes (71%). Se puede ver en la tabla 8 en qué pacientes se especificó este dato en algún momento del seguimiento.

GRÁFICAS

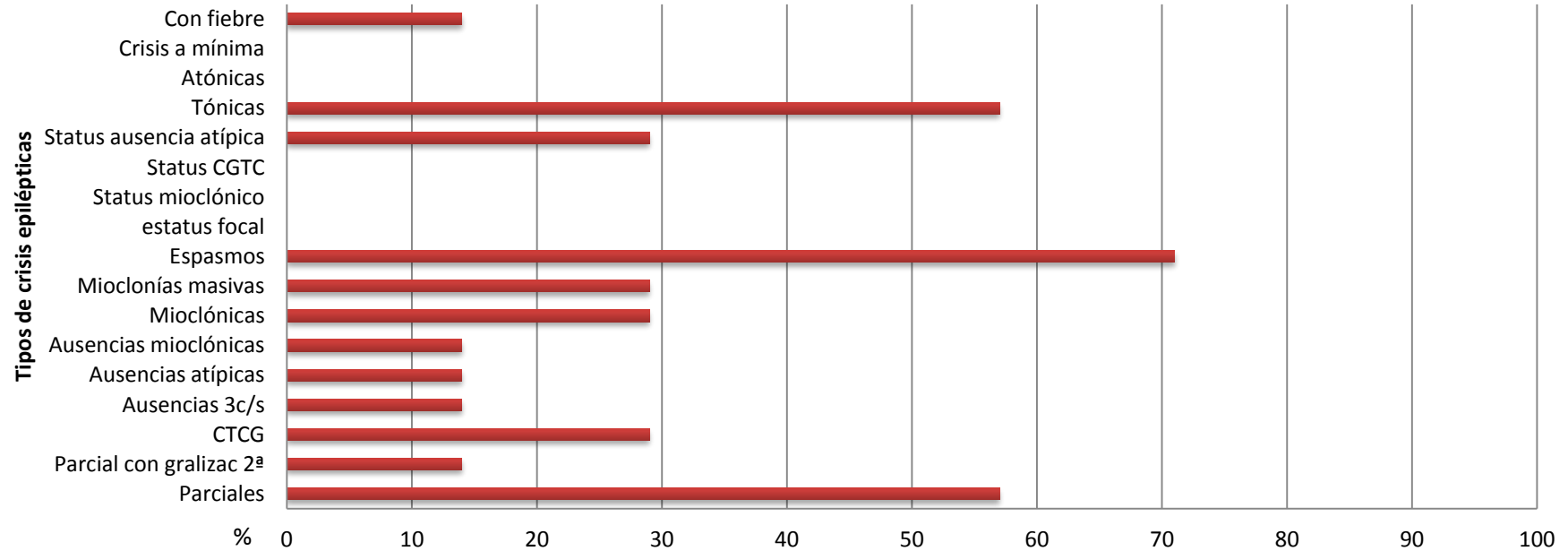


Gráfica 21.- Edad de inicio de las crisis en los pacientes diagnosticados de lisencefalia. (eje horizontal: iniciales de los pacientes; eje vertical: edad de inicio de las crisis expresada en meses)



Gráfica 22.- Tipos de crisis epilépticas descritas en los pacientes diagnosticados de Lisencefalia/S. Smith Magenis al inicio del seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)

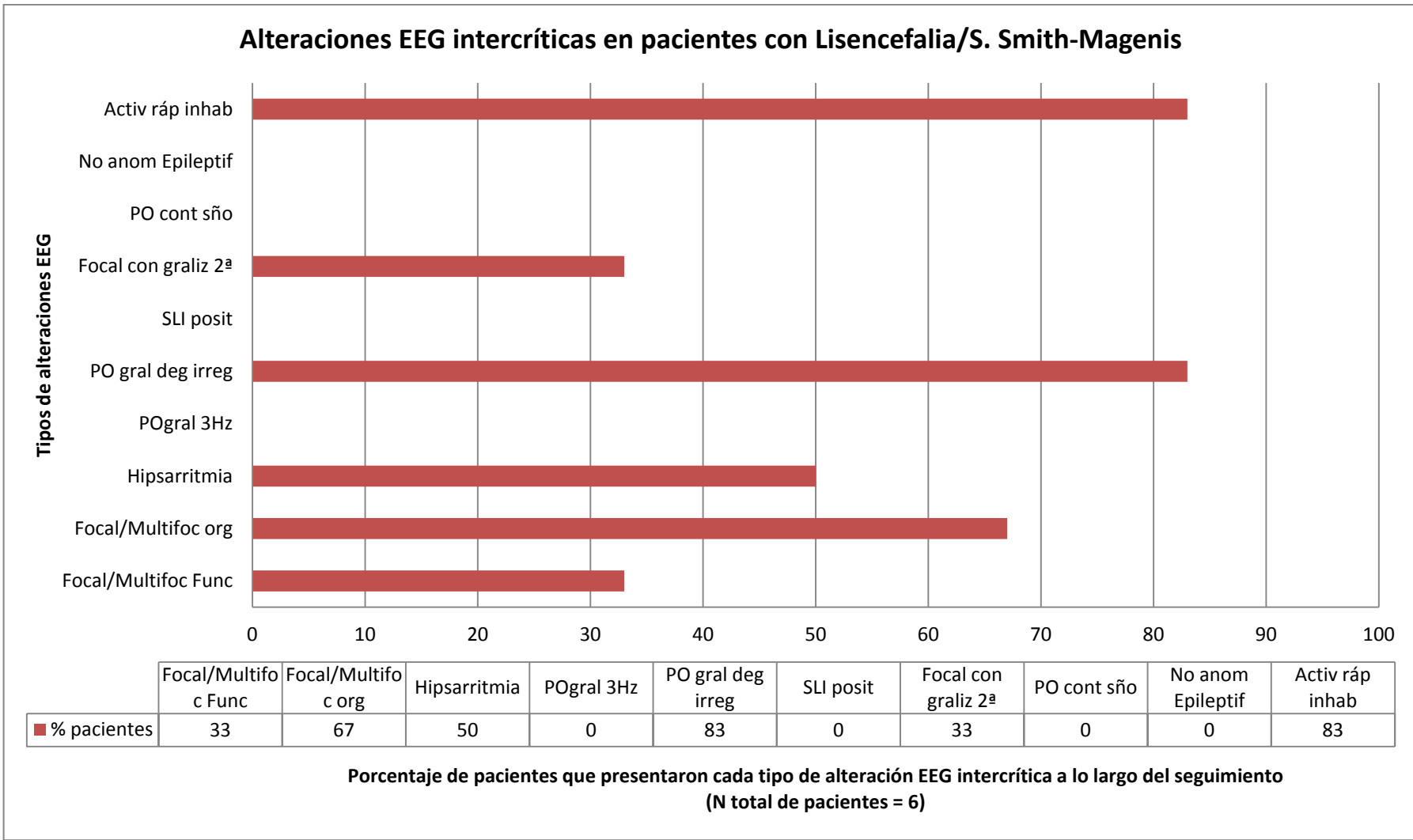
Tipos de crisis epilépticas en pacientes con lisencefalia/S. Smith Magenis



	Parciales	Parcial con gralizac 2ª	CTCG	Ausencias 3c/s	Ausencias atípicas	Ausencias mioclónicas	Mioclónicas	Mioclonías masivas	Espasmos	estatus focal	Status mioclónico	Status CGTC	Status ausencia atípica	Tónicas	Atónicas	Crisis a mínima	Con fiebre
■ % de pacientes	57	14	29	14	14	14	29	29	71	0	0	0	29	57	0	0	14

Porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis
(N total de pacientes = 7)

Gráfica 23.- Tipos de crisis epilépticas descritas en los pacientes diagnosticados de Lisencefalia a lo largo del seguimiento. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 24.- Alteraciones EEG intercríticas registradas en los pacientes diagnosticados de liencefalia. (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de alteración EEG intercrítica; eje vertical: tipos de alteraciones EEG intercríticas)

Tabla 8.- Tablas de síntesis de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de lisencefalia.

Nombre	AV	AG	ME	RF
F. Nacimiento	05/09/1993	08/12/1999	07/05/1999	26/04/1993
Sexo	F	F	F	F
Cariotipo	46,XX;del.17p11.2 (sdr. De Smith-Magenis)	46,XX,ish del(17p13.3p13.3)(D17S379-) Sindr. Miller-Dieker	46,XX,ish del(17)(p13.3)(LIS1-)	46,XX,17p- Sindr. Miller-Dieker
Edad 1ª crisis (meses)	4 días	2	6	1'5
Tipo 1ª crisis	Crisis de apnea con hipotonía difusa con días de vida.	Crisis de apnea subentrantes que precisan ingreso en UCI.	Espasmos en serie, sobre todo al despertar. Mioclónicas	Tónicas con cianosis difusa e hipersalivación
Evolución de las crisis	-A los 7 meses West con espasmos en extensión asim. -Tónicas + en sueño, en clusters. -Estado de mal epiléptico de AA con clonías palpebrales. - Otras crisis: ausencias con P-O a 3 c/s. AA. Ausencias mioclónicas. Crisis mioclónicas. Mioclonías masivas. -Grave encefalopatía tipo Lenox-Gastaut.	Crisis parciales.	Buena respuesta al tratamiento al inicio, pero reaparición de crisis con 7 a y 6m de tipo tónico.	- Crisis parciales. - CGTC. -Tónicas gralizadas en sueño y W. -Tónico-clónicas en EESS. -Estado de mal epiléptico de AA. -Crisis favorecidas por la fiebre.
Edad última visita	5 a	3m	7 a 6m	2 a 5m
Crisis última visita	Sí	Sí	Sí (tras un largo periodo sin crisis)	Sí
Duración seguimiento	4 a	1m	6 a 6m	2 a 4m
Edad última crisis				
RX	<u>RMN cerebral (1 a de edad):</u> sistema ventricular, cisuras silvianas y surcos periencefálicos frontales dilatados por atrofia, con asimetría de los ventrículos laterales por prevalencia dcha. No alteraciones de señal en el parénquima supra e infratentorial. Cuerpo caloso y glándula hipofisaria sin alteraciones y estructuras de la línea media sin alteraciones. <u>ECO (2 a 5m):</u> Ventriculomegalia leve, más evidente en ventrículo lateral dcho. Áreas de leucomalacia periventricular más evidentes posteriormente. <u>TC cerebral (4 a 5m):</u> dilatación triventricular. Ampliación de la	<u>RMN (2m):</u> grave y difusa anomalías de la migración neuronal y de la organización cortical, compatible con lisencefalia de tipo I. No se observan circunvoluciones cerebrales y la corteza cerebral es sutil. Bajo la corteza se aprecia una capa sutil de sustancia blanca que la separa de una amplia banda de sustancia gris subcortical. La sustancia blanca está escasamente representada. Cuerpo caloso sutil. La sección posterior de los ventrículos laterales está ampliada y la pared	<u>RMN (6m):</u> engrosamiento difuso de la corteza cerebral, con una superficie lisa con los principales surcos cerebrales apenas esbozados. La sustancia blanca está difusamente hipoplásica con marcada hipoplasia del cuerpo caloso, en el que parece ausente la cabeza. A nivel temporal medio lateral dcho, a nivel cortical, parece reconocerse una zona focal levemente hipointenso en T1. En la fosa craneal posterior el único aspecto malformativo está constituido por una mega cisterna magna. El sistema ventricular se muestra levemente dilatado y los ventrículos laterales muestran un aspecto rudimentario en	<u>TC(2m):</u> superficie hemisférica lisa, sin surcos corticales. Sólo se reconoce la cisura silviana, amplia, poco profunda y orientada verticalmente, de manera que confiere al cerebro un aspecto en ocho. El IV ventrículo está dilatado, con situación y morfología normal. El III ventrículo está remarcado. Los ventrículos laterales están dilatados en correspondencia con el trigono y los cuernos occipitales (aspecto colpocefálico). El aspecto del sistema ventricular en su conjunto hacen sospechar una agenesia del cuerpo caloso. Se observa una hipodensidad de la sustancia blanca periventricular más

	cisterna prefrontal. Surcos de la convexidad frontal acentuados.	de los ventrículos es irregular y dismórfica.	relación con la malformación descrita. Conclusión: compatible con agria-paquigiria de grado marcado, con dudosa área displásica cortical focal temporal derecha. Hipoplasia del cuerpo calloso. Mega cisterna magna.	evidente en regiones frontales bilaterales.
Antecedentes familiares	+ para epilepsia, alteraciones del lenguaje, hipoacusia y retraso psicomotor.		-	-
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Embarazo	Frecuentes contracciones uterinas.	Sin alteraciones	2 episodios de catarro.	Sin alteraciones
Dismorfismos	Sí			Sí
Malformaciones	No			Sí
Retraso mental	Grave	Pequeña para valoración	Leve	Grave
Lenguaje	Ausente		Retraso	
Hipotonía	Sí	Sí	Sí	Sí
Ataxia				
Otras alteraciones neurológicas	Encefalopatía epiléptica tipo Lennox-Gastaut.	Microcefalia	Encefalopatía epiléptica	Encefalopatía epiléptica
Alteraciones psiquiátricas	Sí. Psicosis orgánica con tendencia al aislamiento y la autoestimulación. Estereotipias gestuales.		No	No
EEG intercrítico	Actividad de fondo desorganizada. Focal y multifocal orgánico. Hipsarritmia. PO generalizada degradada irregular. Focal anterior con generalización secundaria. - POL y PPO hipervoltadas difusas;	2m: Actividad rápida inhabitual. Actividad de fondo poco estructurada. Focal funcional. - Alteraciones focales (compatible con la Lisencefalia de tipo I)	Actividad α-like inhabitual difusa, de medio-alto voltaje. Actividad rápida inhabitual. Focal funcional. PO generalizada degradada irregular.	3m: actividad rápida inhabitual simil-arceaux en derivaciones rolándicas bilaterales. Focal y multifocal orgánico asimétrico. Hipsarritmia. PO generalizada degradada irregular.
EEG crítico	Lennox-Gastaut. MF hipsarritmia + hemisférica dcha, que se fragmenta en sueño.			- Hipsarritmia

Nombre	TG	DD	LR
F. Nacimiento	30/11/1989	25/07/2005	24/12/1992
Sexo	F	F	F
Cariotipo	Sindr. Miller-Dieker	46,XX del en la región 17p13.3 (implicado el gen LIS1)	Mutación 118.11 del cr 17 a cargo del intrón 3 (lo ven con el análisis molecular del gen LIS1) → paquigiria
Edad 1ª crisis (meses)	6	7	36
Tipo 1ª crisis	Crisis de cianosis (apnea) + clonías + hipertono + desviación de los ojos	Espasmos en flexión en serie durante el sueño y al despertar.	CTCG
Evolución de las crisis	Crisis parciales. Espasmos aislados o en serie. Crisis tónicas parciales o generalizadas.		<ul style="list-style-type: none"> - Crisis parciales en sño y vigilia. - Encefalopatía epiléptica. -Tónicas de EESS - Parciales con espasmo y a veces generalización 2ª -Mioclonías masivas aisladas. -Crisis polimorfas
Edad última visita	7 a	2 a 11m	17 a 7m
Crisis última visita		Sí	Sí
Duración seguimiento	7 a	2 a 7m	17 a 5m
Edad última crisis	¿?		
RX	<u>TC (6 días):</u> dilatación del sistema ventricular, con agenesia parcial del cuerpo caloso. Ampliación de los espacios subaracnoideos, sobre todo en regiones témporo-parietales bilaterales (liscencefalia). No lesiones focales.	<u>RMN (8m):</u> notable reducción del número y amplitud de los surcos cerebrales, con aspecto paquigírico, que resulta más evidente en sede fronto-parietal, donde la corteza asume un aspecto de liscencefalia bilateral. No evidentes alteraciones morfológicas o de señal provenientes del tejido encefálico infratentorial. En el límite por la morfología y la señal del cuerpo caloso y el tronco del encéfalo hasta la unión bulbo-espinal. El sistema ventricular está aumentado, así como la representación de los espacios licuorales cisternales y corticales.	<u>RMN (10m):</u> alteración difusa de la morfología del encéfalo, con superficie cortical lisa, con escasos giros y engrosamiento de la corteza, sobre todo en región parieto-occipital bilateral. Modesta dilatación tetraventricular. Cerebelo de morfología normal. Conclusión: cuadro compatible con paquigiria.
Antecedentes familiares	-	+ hermana del padre con meningitis infantil y retraso psicomotor.	
Parto	Sin alteraciones	Sin alteraciones	
Embarazo	Sin alteraciones	Sin alteraciones	

Dismorfismos	Sí	Sí	
Malformaciones	Sí	No	
Retraso mental	Grave	Grave	Grave
Lenguaje			
Hipotonía	Sí	Sí	Sí
Ataxia			
Otras alteraciones neurológicas		Encefalopatía. Tetraparesia hipotónico-distónica	Encefalopatía. Tetraparesia hipotónico-distónica.
Alteraciones psiquiátricas		No	
EEG intercrítico	No datos	7m: actividad rápida inhabitual difusa o en regiones fronto-centrales. Multifocal orgánico. Hipsarritmia. PO generalizada degradada irregular. - P y PO o PPO difusa, asíncrona en los dos hemisferios. -POL difusa subcontinua.	Focal y multifocal orgánico. PO generalizada degradada irregular. Focal con generalización secundaria. Actividad rápida inhabitual.
EEG crítico		- Hipsarritmia. Encefalop epiléptica, anom MF.	

7.- GRUPO DE “CASOS AISLADOS”

En este grupo al ser tan heterogéneo, hemos resumido las características fundamentales de los trazados EEG intercríticos, las crisis epilépticas y el cuadro neurológico en la tabla 9 que se puede encontrar en el Anexo.

Con los datos de los tipos de crisis que presentaron a lo largo del seguimiento y las características del trazado EEG intercrítico hemos elaborado también gráficas para poder comparar este grupo heterogéneo con los otros cinco grupos ya descritos y con la población general.

Casuística

Hemos incluido en este grupo a 45 pacientes diagnosticados de 32 alteraciones cromosómicas diversas. En este grupo 22 casos fueron de sexo femenino y 23 de sexo masculino.

Tipos de alteraciones cromosómicas

Al ser un grupo con alteraciones cromosómicas tan heterogéneas, podemos ver la lista de las 32 alteraciones cromosómicas incluidas en este grupo en la tabla 3-Continuación del Anexo.

Crisis epilépticas

Para mostrar la edad de inicio de las crisis se han elaborado dos gráficas, una en la que se incluyen los pacientes que tuvieron una edad de inicio de las crisis antes de los 4 años de edad (gráfica 25a), y otra en la que se incluyen los pacientes en los que la edad de inicio de las crisis estuvo comprendida entre los 4 y los 13 años y 10 meses de edad (gráfica 22). No tenemos el dato de la edad de inicio de las crisis del paciente SG, por lo que los porcentajes se calculan en función de 44 pacientes en vez de 45. Podemos ver en las gráficas citadas que en 23 de los 44 casos (52%), la edad de inicio de las crisis estuvo dentro del primer año de vida. En 9 pacientes la edad de inicio estuvo entre el 1º y 2º años de vida (20%). En dos pacientes la edad de inicio de las crisis se describió

entre el 2º y el 4º años de vida (5%). En 10 casos la edad de inicio de las crisis se situó entre los 4 y los 14 años de vida (23%). Si calculamos la edad media de inicio de las crisis de todo el conjunto sería de unos 31 meses, con un rango entre 1 día de vida y 13 años y 10 meses.

En cuanto al tipo de crisis que se registraron a lo largo del seguimiento, en la gráfica 26 se muestra que un 64% de pacientes presentaron crisis parciales (29/45), seguido de un 29% que presentaron crisis con la fiebre (14/45), un 27% que presentaron crisis tónicas (12/45), un 24% que presentaron crisis tónico-clónicas generalizadas (11/45), un 22% que presentaron crisis parciales con generalización secundaria (10/45), un 20% que presentaron espasmos (9/45), un 16% que presentaron crisis mioclónicas (7/45), un 13% que presentaron ausencias atípicas (6/45), un 7% que presentaron ausencias mioclónicas, estado de mal epiléptico focal, mioclónico, de CGTC o de ausencias atípicas (3/45), un 4% que presentaron crisis “a mínima” (2/45), un 2% que presentaron crisis atónicas (1/45), y ningún paciente presentó crisis de ausencia con paroxismos de punta-onda a 3 c/s.

En este grupo tenemos informes de EEG o Vídeo-EEG de crisis registradas en 19 de los 45 pacientes (42%)

Características de los trazados EEG intercríticos

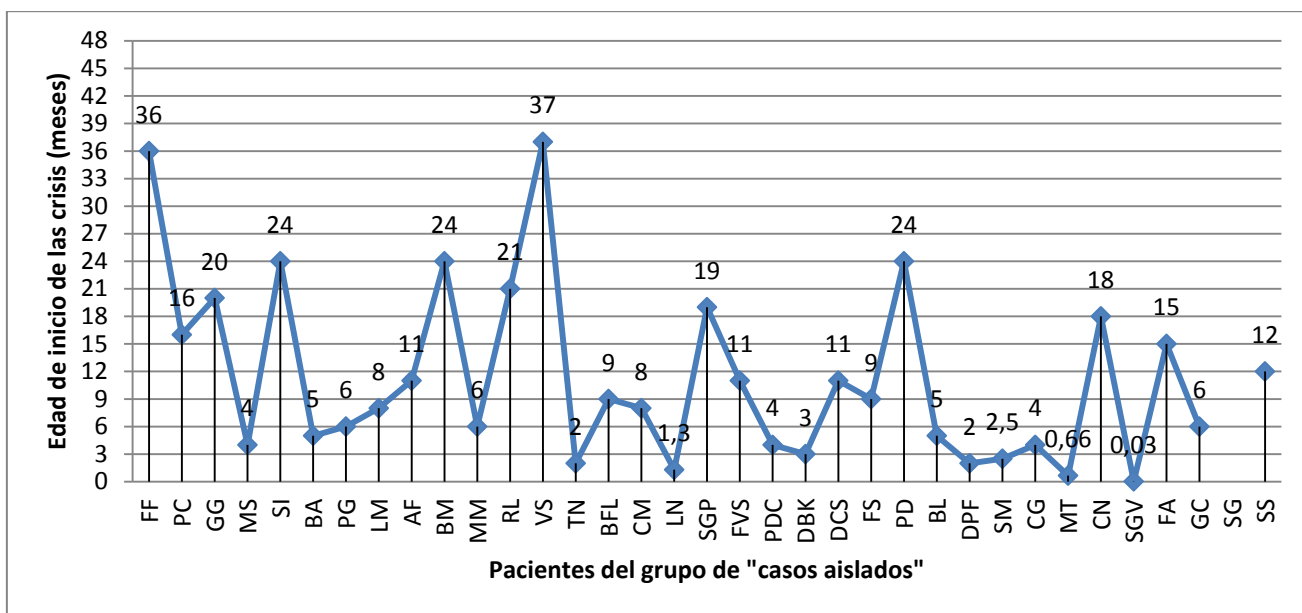
En la gráfica 27 se muestra en porcentajes las anomalías EEG intercríticas registradas en el grupo de “casos aislados”, teniendo en cuenta que tenemos esta información de 43 pacientes, ya que no tenemos este dato en dos pacientes (DPF y PE). Se puede ver que en un 51% de pacientes se observaron anomalías focales/multifocales que orientaban a una alteración funcional (22/43), en un 37% se registró un trazado de punta-onda generalizada degradada irregular (16/43), en un 35% se registró actividad rápida inhabitual y anomalías paroxísticas focales/multifocales que orientaban a una alteración orgánica (15/43), en un 12% se observó un trazado de hipsarritmia o anomalías focales con generalización secundaria (5/43), en un 5% de pacientes las anomalías paroxísticas fueron activadas por la fotoestimulación luminosa intermitente o se encontró un trazado de punta-onda continua durante el sueño (2/43), y en un 2% se observaron paroxismos

de punta-onda generalizada a 3 c/s (1/43). En 3 de los 43 pacientes (7%) no se registraron anomalías epileptiformes en los trazados EEG intercríticos.

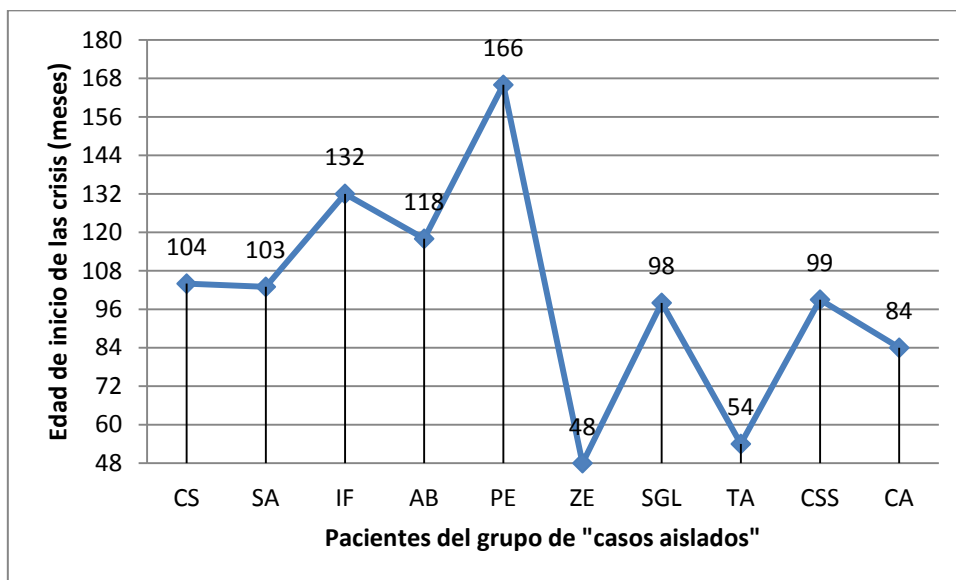
Otros datos generales del cuadro neurológico

- Alteraciones radiológicas: tenemos datos de los estudios radiológicos en 41 de los 45 pacientes, y se vieron alteraciones estructurales en los estudios de neuroimagen, en el 29% de los pacientes (12/41).
- Dismorfismos: teníamos el dato especificado de la presencia de dismorfismos en 44 de los 45 pacientes, presentando dismorfismos 26 pacientes (59%).
- Déficit cognitivo: tenemos este dato en 43 de los 45 pacientes, y todos ellos presentaron déficits cognitivos, siendo de grado medio-grave en 31 casos (72%), y de grado leve en 12 casos (28%)
- Alteraciones del lenguaje: se describieron alteraciones del lenguaje en 30 de los 45 pacientes, presentando ausencia del lenguaje en 13 casos (29%), y déficit del lenguaje en 17 casos (38%)
- Alteraciones motoras: se describió la hipotonía en 22 casos (49%), la tetraparesia hipotónico-distónica en 6 casos (13%), la hipertonía en 5 casos (11%), la ataxia en 4 casos (9%), y la distonía en 2 casos (4%)
- Se registró una encefalopatía epiléptica en 10 de los 45 pacientes (22%).

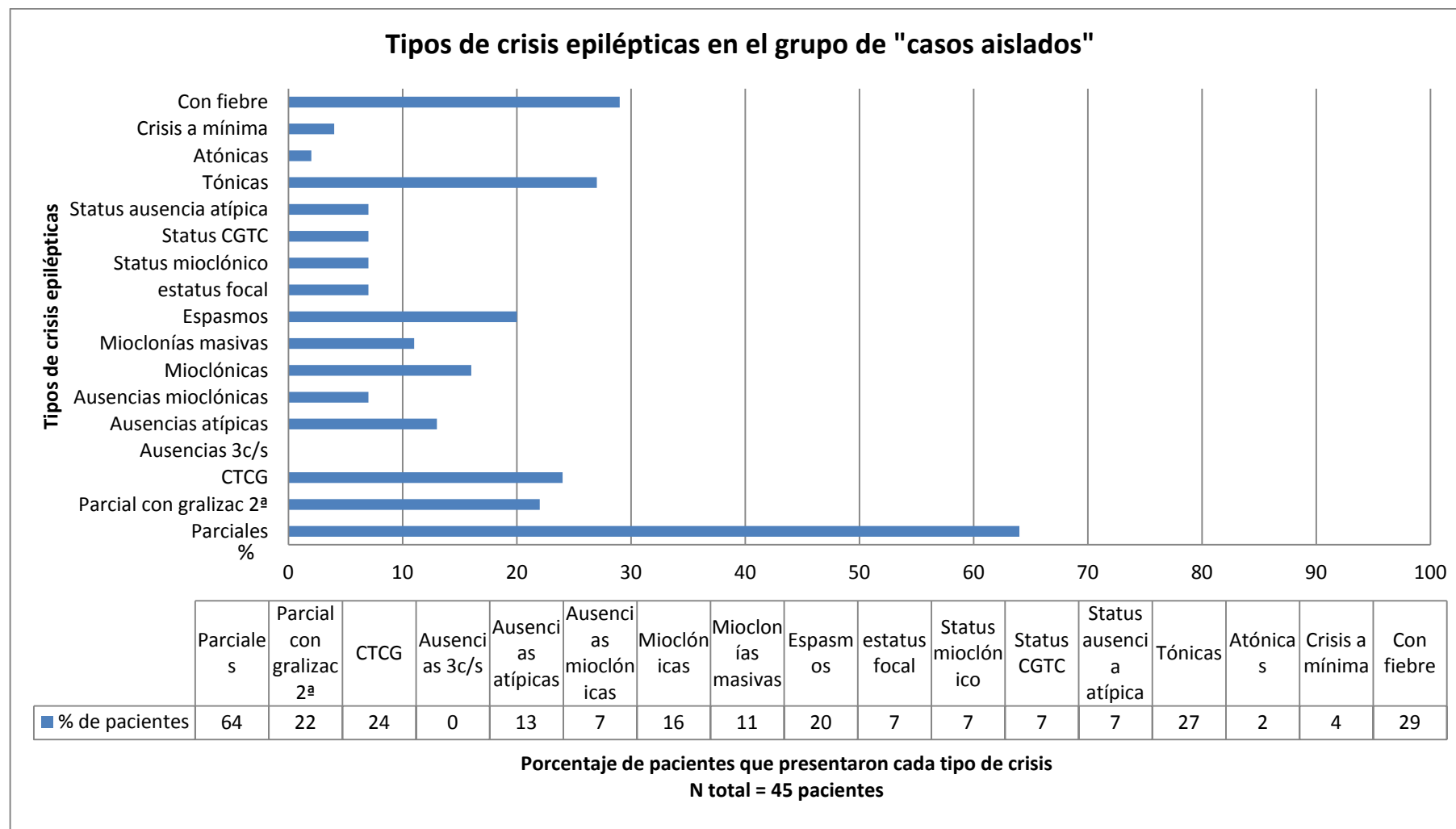
GRÁFICAS



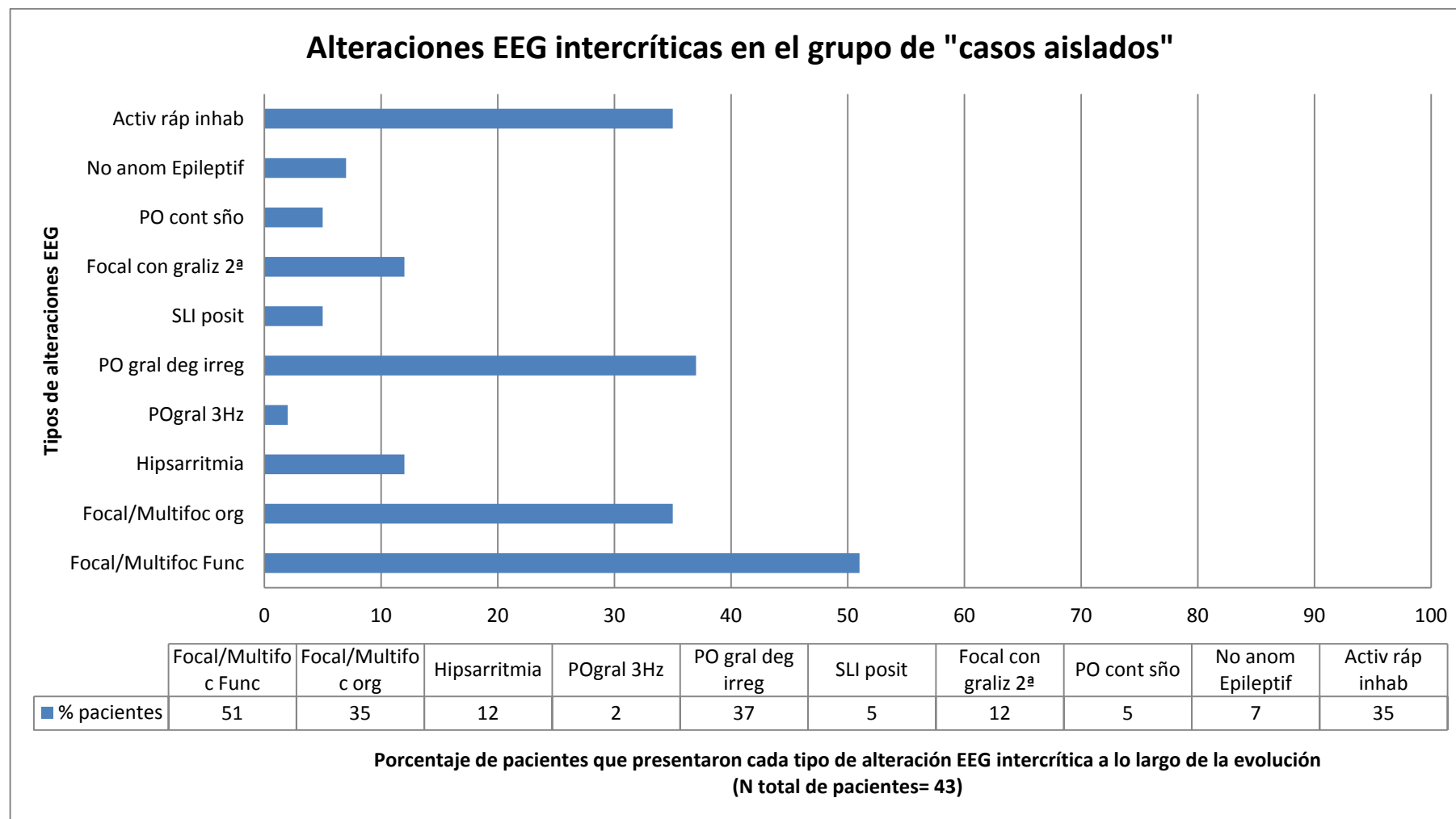
Gráfica 25a.- Edad de inicio de las crisis más precoz en el grupo de “casos aislados” (eje horizontal: iniciales de los pacientes; eje vertical: edad de inicio de las crisis en meses)



Gráfica 25b.- Edad de inicio de las crisis más tardía en el grupo de “casos aislados” (eje horizontal: iniciales de los pacientes; eje vertical: edad de inicio de las crisis expresada en meses)



Gráfica 26.- Tipos de crisis epilépticas descritos en los pacientes del grupo de “casos aislados” a lo largo de su seguimiento (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de crisis epiléptica; eje vertical: tipos de crisis epilépticas)



Gráfica 27.- Alteraciones EEG intercríticas registradas en el grupo de “casos aislados” (eje horizontal: porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de alteración EEG intercrítica; eje vertical: tipos de alteraciones EEG intercríticas)

**COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS
ENTRE LOS DIVERSOS GRUPOS DE
ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y
EN RELACIÓN AL CONJUNTO DE
NUESTRA POBLACIÓN**

1.- EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS.

La edad de inicio de las crisis es un dato especialmente importante para los Pediatras en la práctica clínica, ya que muchos síndromes epilépticos tienen una edad más probable de inicio de las crisis, lo cual orienta bastante el tratamiento más adecuado y la posible evolución (Dalla Bernardina et al., 2002; Engel, 2006). En las gráficas 5, 9, 13, 17, 21 25 a, 25b y 28 se detallaban las edades de inicio de las crisis en cada grupo de alteraciones cromosómicas y a qué paciente concreto corresponden, y a continuación en las gráficas 29 a 35 se exponen el número de pacientes que tuvieron el inicio de las crisis en cada rango de edad sin los datos de las siglas de los pacientes para su comparación visual.

De los 101 pacientes del estudio no teníamos el dato de la edad de inicio de las crisis de uno de los pacientes del grupo de “casos aislados”, SG.

Lo que podemos ver en el análisis general, es que 59 de los 100 pacientes con el dato de la edad de inicio tuvieron un inicio de las crisis en el primer año de vida, 24 de los 100 pacientes tuvieron el inicio de las crisis entre el 1º y el 4º años de vida, y 18 iniciaron las crisis entre los 4 y 14 años de vida.

Al analizar los datos de edad de inicio según los grupos que habíamos elaborado vimos los siguientes resultados:

- Analizando la edad media de aparición de las crisis en el conjunto de nuestra población se vio que estuvo en unos 27 meses, con un rango entre el primer día de vida y los 13 años y 10 meses.
- De los 23 pacientes diagnosticados de síndrome de Angelman, 11 presentaron el inicio de las crisis en el primer año de vida, 8 entre el 1º y 2º años de vida, 3 entre el 2º y 4º años de vida, y un caso a los 10 años de vida. La edad media de inicio de las crisis estuvo en 15 meses si no se tiene en cuenta el caso con el inicio a los 10 años de vida (rango entre 1 mes y 46 meses de vida), y en 20 meses si incluimos el caso de inicio a los 10 años (rango entre 1 mes y 120 meses)
- De los 12 pacientes diagnosticados de síndrome de Down, 11 presentaron el inicio de las crisis en el primer año de vida, salvo MMT, que tuvo el inicio de las crisis a los 2

años y medio, y que al analizar la alteración cromosómica que presentaba, además de la trisomía 21 tenía también una inversión pericéntrica del cromosoma Y. La edad media de inicio de las crisis fue de unos 9 meses (rango de entre 5 meses y 30 meses)

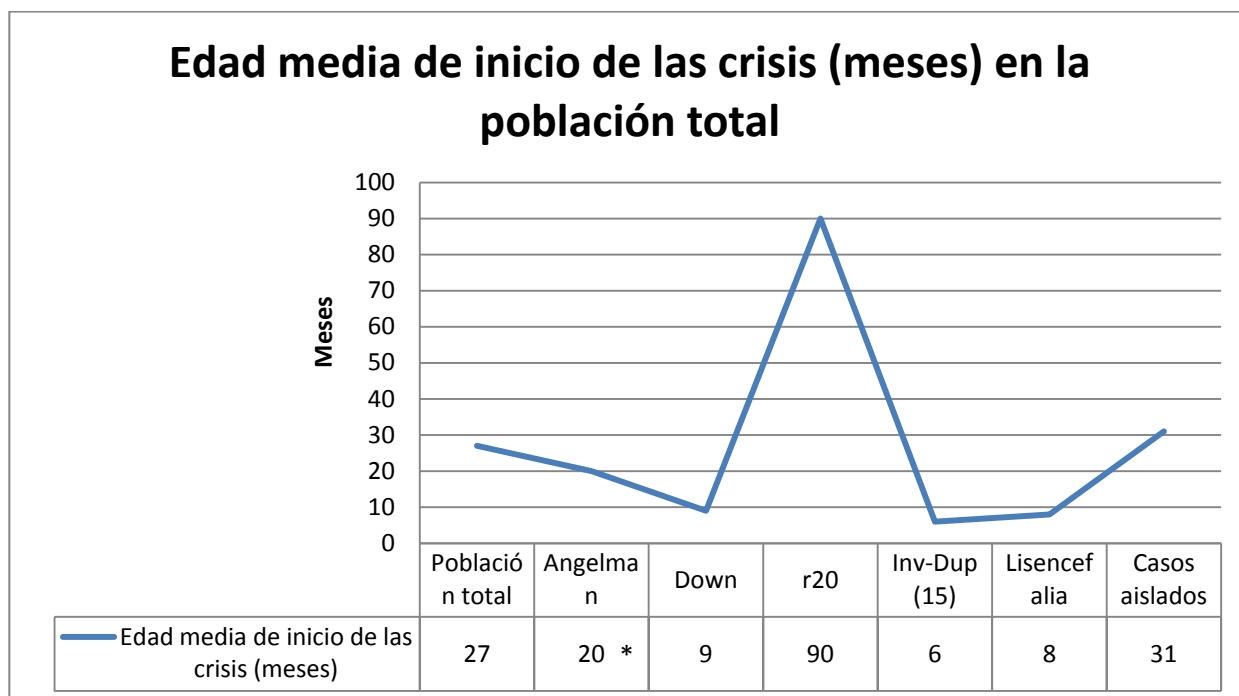
- En los pacientes diagnosticados de cromosoma 20 en anillo la edad de inicio fue en todos los casos con más de 4 años, estando todos los casos entre los 4 y 12 años de edad. La edad media de inicio de las crisis fue de 7 años y 6 meses, con un rango de entre 4 años y 6 meses a 9 años y 10 meses.

- En los 7 pacientes diagnosticados de Inversión Duplicación del cromosoma 15, todos tuvieron un inicio de las crisis en el primer año de vida, sobre todo en la franja de edad de entre 3 y 10 meses de vida. La edad media de inicio de las crisis fue de 6 meses, con un rango de entre 20 días de vida y 10 meses.

- De los 7 pacientes diagnosticados de liscencefalia, todos los pacientes tuvieron un inicio de las crisis en los 6 primeros meses de vida, salvo el caso de LR, que tuvo el inicio de las crisis con unos 3 años de vida, pero que analizando las alteraciones cromosómicas en este grupo, todos tenían una delección en el cromosoma 17 salvo LR que presentaba una mutación en el cr17. La edad media de inicio de las crisis fue de 3 meses con un rango de entre 4 días de vida y 7 meses, si no tenemos en cuenta el caso que tuvo el inicio con 36 meses. Si contamos el caso de inicio más tardío la edad media de inicio de las crisis sería de unos 8 meses, con un rango de entre 4 días de vida y 36 meses.

- En el grupo de alteraciones cromosómicas que denominamos de “casos aislados”, 7 pacientes presentaron un inicio de las crisis en los primeros 3 meses de vida, 8 casos entre los 3 y los 6 meses de vida, 8 casos entre los 6 y los 12 meses de vida, 11 pacientes entre los 12 meses y los 3 años de vida y 10 casos entre los 4 años y los 14 años de edad. En el Anexo quedan indicados los pacientes que pertenecerían a cada franja de edad de inicio de las crisis indicadas aquí. Si tenemos en cuenta todos los casos en conjunto, la edad media de inicio de las crisis fue de unos 31 meses, con un rango de entre 1 día de vida y 13 años y 10 meses.

GRÁFICAS



Gráfica 28.- Edad media de inicio de las crisis epilépticas en nuestra población total y en los diversos grupos de alteraciones cromosómicas en los que dividimos a la población total. (eje horizontal: grupo de estudio en el que se ha calculado la edad media de inicio de las crisis; eje vertical: edad de inicio de las crisis epilépticas expresado en meses). (*) Basado en la edad de reconocimiento de las crisis en el S. Angelman, aunque la edad de inicio de la epilepsia probablemente sea más precoz.

Gráficas 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35, comparativas de la edad de inicio de las crisis. En el eje horizontal se exponen los meses de edad de inicio de las crisis, y debajo el número de pacientes que iniciaron las crisis en cada edad, y en el eje vertical se indica el número de pacientes que iniciaron las crisis en cada edad. Todas las gráficas son iguales, por lo que se pueden comparar unas con otras.

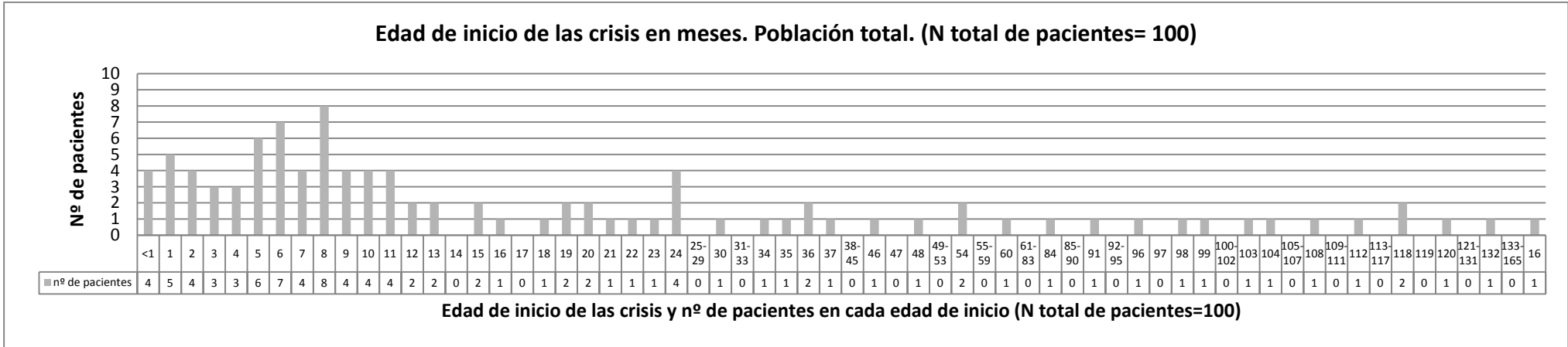


Fig. 29

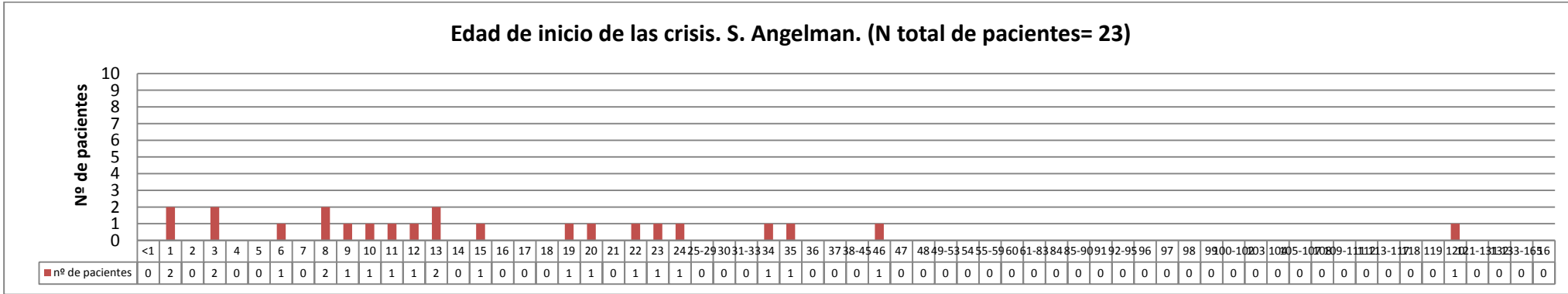


Fig. 30

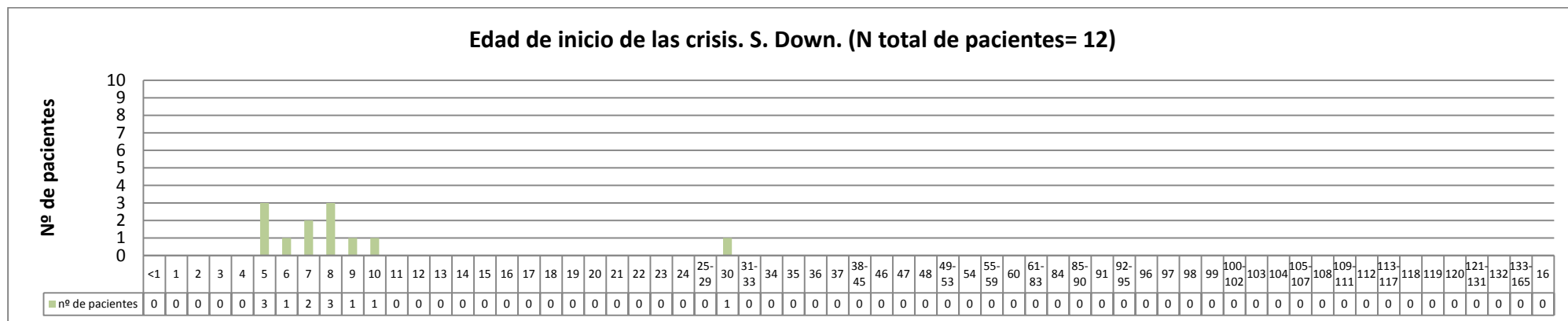


Fig. 31

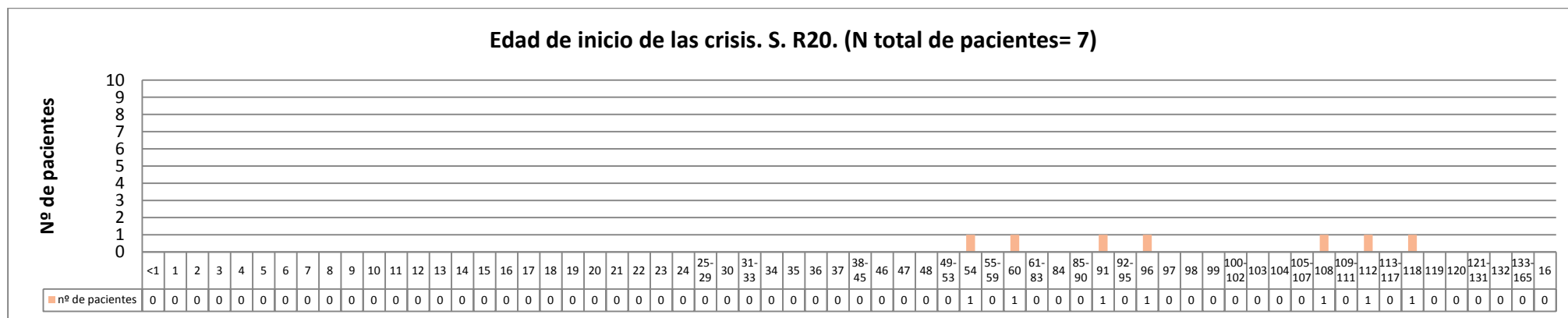


Fig 32

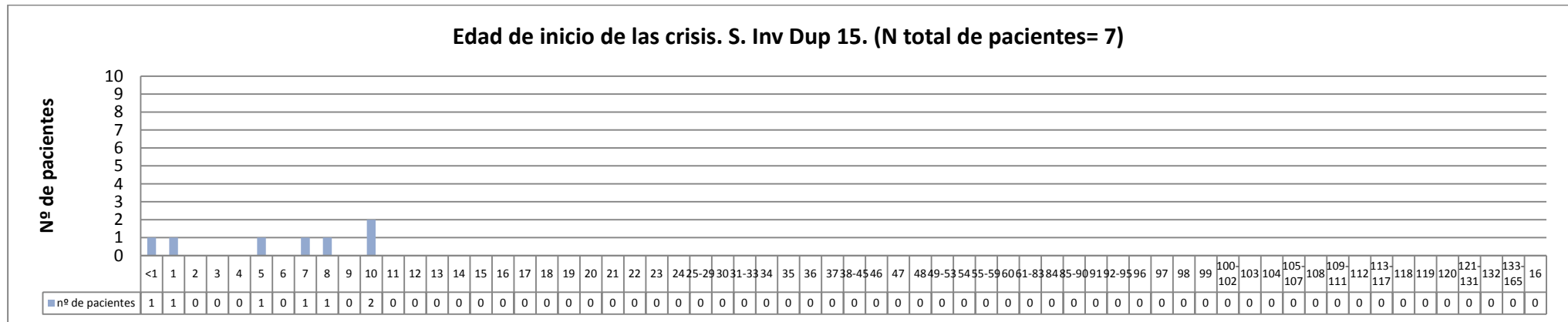


Fig. 33

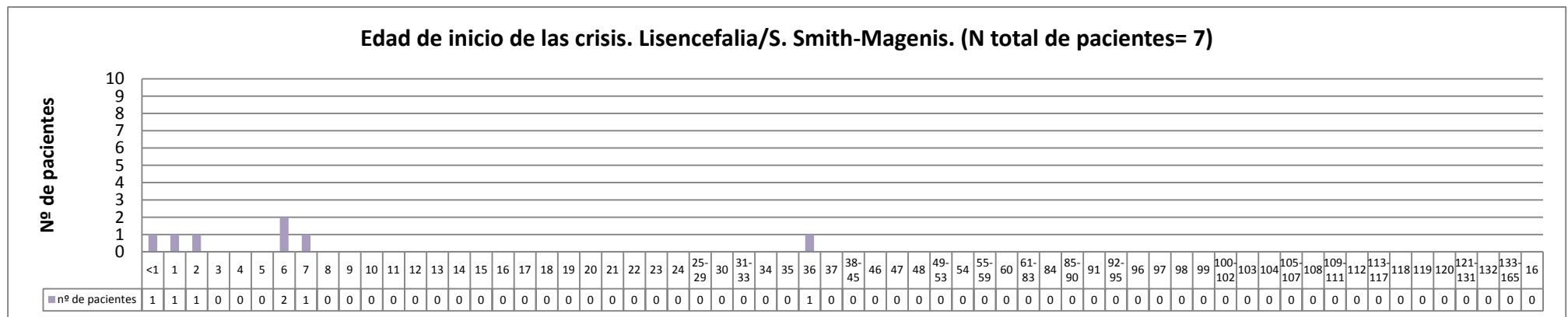


Fig. 34

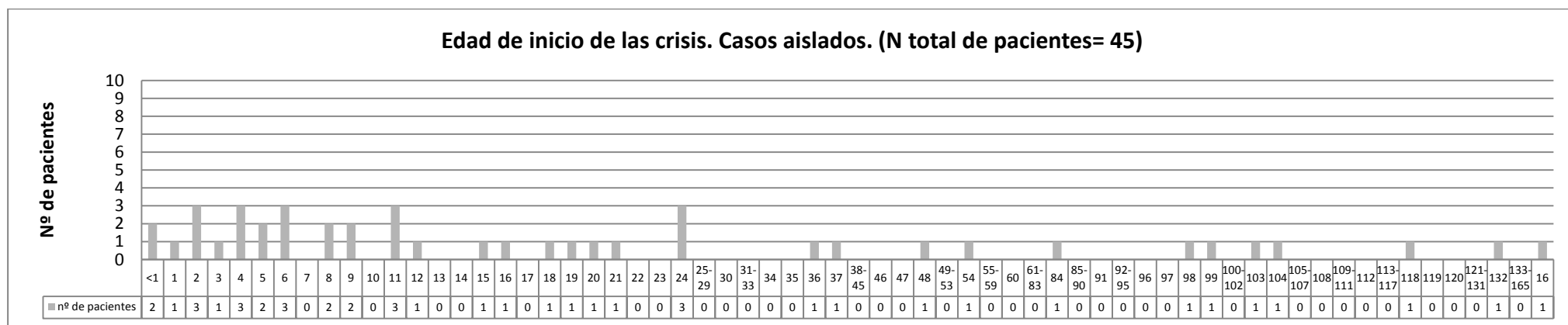


Fig. 35

2.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS DIVERSOS TIPOS DE CRISIS EPILEPTICAS.

En la tabla 10 que se expone a continuación, se indican los diversos tipos de crisis epilépticas que se observaron a lo largo del seguimiento en las distintas alteraciones cromosómicas, especificando aquellas alteraciones cromosómicas en las que no se presentaron los tipos concretos de crisis epilépticas, y en aquellas alteraciones cromosómicas en las que se registró cada tipo de crisis epiléptica, especificando el porcentaje de pacientes en los que se registró (se indica el número de pacientes que lo presentaron de cada grupo y entre paréntesis el porcentaje que corresponde en relación al grupo).

Tabla 10.- Tabla comparativa del tipo de crisis epilépticas descritas en las distintas alteraciones cromosómicas.

Tipos de crisis	Alteraciones cromosómicas que no la presentaron	Alteraciones cromosómicas que la presentaron
Con fiebre	- r20 - InvDup 15	- Población gral. 30/101 (30%) - Angelman 14/23 (61%) - Casos aislados 13/45 (29%) - Lisencefalia/S. Smith-Magenis 1/7 (14%) - Down 1/12 (8%)
Crisis a mínima	- r20 - Lisencefalia/S. Smith-Magenis - Angelman	- Población gral. 8/101 (8%) - InvDup 15 5/7 (71%) - Down 1/12 (8%) - Casos aislados 2/45 (4%)
Crisis atónicas	- r20 - Lisencefalia/S. Smith-Magenis	- Población gral. 8/101 (8%) - InvDup 15 3/7 (43%) - Down 2/12 (17%) - Angelman 2/23 (9%) - Casos aislados 1/45 (2%)
Crisis tónicas	- r20	- Población gral. 26/101 (27%) - InvDup 15 5/7 (71%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 4/7 (57%) - Down 5/12 (42%) - Casos aislados 12/45 (27%) - Angelman 1/23 (4%)
Status ausencias atípicas		- Población gral. 17/101 (17%) - r20 7/7 (100%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 2/7 (29%)

		<ul style="list-style-type: none"> - Down 2/12 (17%) - InvDup 15 1/7 (14%) - Angelman 2/23 (9%) - Casos aislados 3/45 (7%)
Status CGTC	<ul style="list-style-type: none"> - r20 - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis - InvDup 15 - Down - Angelman 	<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 3/101 (3%) - Casos aislados 3/45 (7%)
Status mioclónico	<ul style="list-style-type: none"> - r20 - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis - InvDup 15 	<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 22/101 (22%) - Angelman 18/23 (78%) - Down 1/12 (8%) - Casos aislados 3/45 (7%)
Status focal	<ul style="list-style-type: none"> - r20 - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis - Down - Angelman 	<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 4/101 (4%) - InvDup 15 1/7 (14%) - Casos aislados 3/45 (7%)
Espasmos	<ul style="list-style-type: none"> - r20 - Angelman 	<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 29/101 (29%) - InvDup 15 6/7 (86%) - Down 9/12 (75 %) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 5/7 (71%) - Casos aislados 9/45 (20%)
Mioclónías masivas	- r20	<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 14/101 (14%) - Down 5/12 (42%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 2/7 (29%) - InvDup 15 1/7 (14%) - Casos aislados 5/45 (11%) - Angelman 1/23 (4%)
Crisis mioclónicas	- r20	<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 17/101 (18%) - Down 6/12 (50 %) - InvDup 15 2/7 (29%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 2/7 (29%) - Casos aislados 7/45 (16%) - Angelman 1/23 (4%)
Ausencias mioclónicas	<ul style="list-style-type: none"> - r20 - InvDup 15 	<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 13/101 (13%) - Angelman 7/23 (30%) - Down 2/12 (17%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 1/7 (14%) - Casos aislados 3/45 (7%)
Ausencias atípicas		<ul style="list-style-type: none"> - Población gral. 33/101 (38%) - Angelman 17/23 (74%) - InvDup 15 3/7 (43%) - Down 5/12 (42%) - r20 1/7 (86%)

		- Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 1/7 (14%) - Casos aislados 6/45 (13%)
Ausencias con PO a 3 c/s	- Casos aislados - r20 - InvDup 15 - Down - Angelman	- Población gral. 1/101 (1%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 1/7 (14%)
CTCG		- Población gral. 24/101 (24%) - Angelman 7/23 (30%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 2/7 (29%) - Casos aislados 11/45 (24%) - Down 2/12 (17%) - r20 1/7 (14%) - Inv-dup 15 1/7 (14%)
Parcial con generalización 2ª	- r20 - InvDup 15 - Angelman	- Población gral. 13/101 (13%) - Casos aislados 10/45 (22%) - Down 2/12 (17%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 1/7 (14%)
Parciales		- Población gral. 47/101 (47%) - r20 7/7 (100%) - Casos aislados 29/45 (64%) - Lisencefalia/ S. Smith-Magenis 4/7 (57%) - InvDup 15 2/7 (29%) - Angelman 4/23 (17%) - Down 1/12 (8%)

Los pacientes del grupo de “casos aislados” que presentaron cada tipo de crisis epiléptica se muestran detallados también en el Anexo

Las gráficas comparativas 36 y 37, corresponden con esta tabla de resultados.

En esta primera tabla se hacen las comparaciones de los tipos de crisis epilépticas que se registraron en cada grupo de alteraciones cromosómicas a lo largo de su seguimiento. Vamos a comentar por orden cada tipo de crisis epiléptica:

- Las crisis desencadenadas por la fiebre no se presentaron en ningún caso de los pacientes diagnosticados de r20 o Inv-Dup (15), sin embargo fueron muy frecuentes en los pacientes diagnosticados de S. Angelman (61%), por encima de lo que se encontró en la población general (30%), en el grupo de “casos aislados” se registraron en un 29% de casos, en la lisencefalia/S. Smith-Magenis en un caso (14%), y en el Down también en un caso (8%). En el grupo de “casos aislados” exponemos a continuación en qué

tipos de alteraciones cromosómicas se describieron crisis desencadenadas con la fiebre o crisis febriles:

- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- LM → 46,XY,dup(3)(p24.3p25.1) (Trisomía parcial 3p)
- BM → 46,XY,8p+
- RL → 49, XXXXY
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- PD → Cornelio di Lange
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)
- CG → Síndrome de X frágil
- MT → Prader Willi. Del cr 15
- CN → Inv 9
- GC → 46XX,del(4)(p16)

- Las crisis denominadas “a mínima” no se describieron en los pacientes diagnosticados de Angelman, r20 o lisencefalia/S. Smith-Magenis, sin embargo fueron frecuentes en los pacientes diagnosticados de Inv-Dup (15), que se presentaron en un 71%, en el S. Down se registraron en un paciente (8%), y en el grupo de “casos aislados” se registró en 2 pacientes (4%). A continuación se exponen los pacientes del grupo de “casos aislados” que presentaron este tipo de crisis “a mínima”:

- BFL → 47,XXY Klinefelter
- FVS → Del 18p_q? (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)

- Las crisis atónicas no se describieron en los pacientes diagnosticados de r20 ni de lisencefalia, sin embargo fueron bastante prevalentes en comparación con la población general en los pacientes diagnosticados de Inv-Dup (15) que se describieron en el 43% de casos, en el S. Down se describieron en dos casos (17%), en el S. Angelman se describieron en dos casos (9%), y en el grupo de “casos aislados” se describieron sólo en 1 caso (2%), el paciente DCS → r14.

- Las crisis tónicas no se describieron en los pacientes diagnosticados de r20, sin embargo en la Inv-Dup (15) fueron muy frecuentes, describiéndose en 5 de los 7 pacientes (71%), en la lisencefalia/S. Smith-Magenis en un 57% de casos, en el S. Down en un 42%, en el grupo de “casos aislados” en un 27%, y en el S. Angelman sólo en 1 pacientes (4%). Los pacientes del grupo de “casos aislados” en los que se describieron las crisis tónicas fueron los siguientes:

- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24?) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- LM → 46,XY,dup(3)(p24.3p25.1) (Trisomía parcial 3p)
- MM → 46,XX,ish del(11)(p15.3) de novo
- PE → TURNER 60%46,XX, 40%46,X0
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- DCS → r14
- FS → r14
- BL → Trisomía 13. 46,XY-13,+t(13;13)(p12;q13)
- MT → Prader Willi. Del cr 15
- GC → 46XX,del(4)(p16)

- El estado de mal epiléptico de ausencias atípicas se describió en todos los grupos de alteraciones cromosómicas. Llama la atención que en las pacientes diagnosticadas de r20 se describieron en el 100% de casos, muy por encima del total de nuestra población que lo presentó en un 17% de casos. En los otros grupos de alteraciones cromosómicas se describió en la lisencefalia/ S. Smith-Magenis en un 29% de casos, en el S. Down en un 17%, en la Inv-Dup (15) en un 14%, en el S. Angelman en un 9%, y en el grupo de “casos aislados” sólo en 3 casos (7%), que son los siguientes:

- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- TA → Cornelia di Lange

- El estado de mal epiléptico de crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) se observó sólo en 3 casos del grupo de “casos aislados”, que son los siguientes:

- BM → 46,XY,8p+
- SGL → 18q-
- CG → Síndrome de X frágil

- El estado de mal epiléptico de tipo mioclónico no se describió en los pacientes diagnosticados de r20, Lisencefalia/ S. Smith-Magenis o Inv-Dup (15), fue muy frecuente en comparación con el conjunto de nuestra población en los pacientes diagnosticados de S. Angelman, en los que se describió en 18 de los 23 pacientes (78%), en el S. Down se describió en un solo paciente (8%), y en el grupo de “casos aislados” se describió en 3 casos (7%), que fueron los siguientes:

- BFL → 47,XXY Klinefelter

- DBK → 18q- ¿? Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- CG → Síndrome de X frágil

- El estado de mal epiléptico focal no se describió en los pacientes diagnosticados de S. Angelman, S. Down, S. r20, ni lisencefalia/S. Smith-Magenis. En la población general también fue muy poco frecuente, sólo se registró en 4 casos, que fueron, uno diagnosticado de Inv-Dup (15), y tres del grupo de “casos aislados”, que fueron los siguientes:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- FS → r14
- CG → Síndrome de X frágil

- Los espasmos epilépticos no se describieron en los pacientes diagnosticados de S. r20 ni de S. Angelman, sin embargo fueron muy prevalentes en la Inv-Dup (15), el S. Down y la lisencefalia/ S. Smith-Magenis, con un 86%, 75% y 71% de casos que los presentaron respectivamente, mientras que en el conjunto de nuestra población se describieron en un 29% de casos, y en el grupo de “casos aislados” en 9 pacientes (20%), que fueron los siguientes:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24?) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- TN → Del 1p36.3
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2
- BL → trisomía 13. 46,XY,-13,t(13;13)(p12;q13)
- DPF → trisomía 13.

- Las mioclonías masivas no se describieron en los pacientes diagnosticados de S. r20. En la población general sólo se describieron en 14 casos, siendo mucho más frecuentes en los pacientes diagnosticados de S. Down (42%) y de lisencefalia/ S. Smith-Magenis (29%), en los pacientes diagnosticados de S. Inv-Dup (15) se describieron en un caso (14%), en el S. Angelman en un caso (4%), y en el grupo de “casos aislados” en cinco casos (11%), que fueron los siguientes:

- PC → duplicación Xq21.33-q25
46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+,wcpY+,DXZ1+)(Enf de Pelizaeus-Merzbacher. Por alt del gen PLP)
- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- TA → Cornelia di Lange
- PD → Cornelia di Lange

- Las crisis mioclónicas no se describieron en los pacientes diagnosticados de S.r20. En la población general se describieron en un 18% de casos, siendo más frecuentes en el S. Down, en el que se describieron en un 50% de casos, en la Inv-Dup (15) y la lisencefalia/ S. Smith-Magenis que se describieron en un 29% de casos. En el S. Angelman se describieron sólo en un caso (4%), y en el grupo de “casos aislados” se describieron en siete pacientes (16%), que fueron los siguientes:

- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- CG → Síndrome de X frágil
- CA → 46XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre

- Las ausencias mioclónicas no se describieron en los pacientes diagnosticados de S. r20 ni en los pacientes diagnosticados de Inv-Dup (15). En la población general se describieron en un 13% de casos, mientras que en el S. Angelman se describieron en un 30% de pacientes. En el S. Down se describieron en un 17% de casos, en la lisencefalia/ S. Smith-Magenis en un 14%, y en el grupo de “casos aislados” sólo en 3 pacientes (7%), que fueron los siguientes:

- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- CA → 46XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

- Las ausencias atípicas se describieron en todos los grupos, siendo más frecuentes que en la población general en el S. Angelman (74% de casos), la Inv-Dup (15) en la que se describieron en un 43% de casos, y el S. Down en un 42% de pacientes. En los pacientes diagnosticados de S. r20 y lisencefalia/ S. Smith-Magenis se describieron en

un 14% de casos, y en el grupo de “casos aislados” se describieron en 6 pacientes (13%), que fueron los siguientes:

- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)
- PE → TURNER 60%46,XX, 40%46,X0
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- TA → Cornelia di Lange
- SG → 46,XY.ish del(4)(p16.3)(WHSx2,D4S3360-)

- Las ausencias asociadas a un trazado de punta-onda (PO) a 3 c/s sólo se registraron en un paciente diagnosticado de lisencefalia/ S. Smith-Magenis.

- Las crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) se describieron en todos los grupos, aunque en comparación con el porcentaje de pacientes en los que se describieron de la población general (24%), no hay grandes diferencias, siendo más frecuentes en los pacientes diagnosticados de S. Angelman (30%), Lisencefalia/ S. Smith-Magenis (29%) y el grupo de “casos aislados” (24%), y menos frecuentes en los pacientes diagnosticados de S. Down (17%), S. r20 (14%) e Inv-Dup (15) en un 14%. Los pacientes del grupo de “casos aislados” en los que se describieron fueron los siguientes:

- FF → 46,X,psu idic(X)(pter →q21::q21 →pter)
- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- TN → Del 1p36.3
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGL → 18q-
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- FS → r14
- TA → Cornelia di Lange
- PD → Cornelia di Lange
- CG → Síndrome de X frágil
- CN → Inv 9

- Las crisis parciales o focales con generalización secundaria no se describieron en los pacientes diagnosticados de S. r20, S. Inv-Dup (15) o S. Angelman. En la población general sólo se describieron en un 13% de pacientes, siendo algo más frecuentes en el grupo de “casos aislados” en el que se presentaron en un 22% de casos, en el S. Down se describieron en un 17% de casos, y en la lisencefalia/ S. Smith-Magenis en un 14% de casos. Los pacientes del grupo de “casos aislados” en los que se describieron fueron los siguientes:

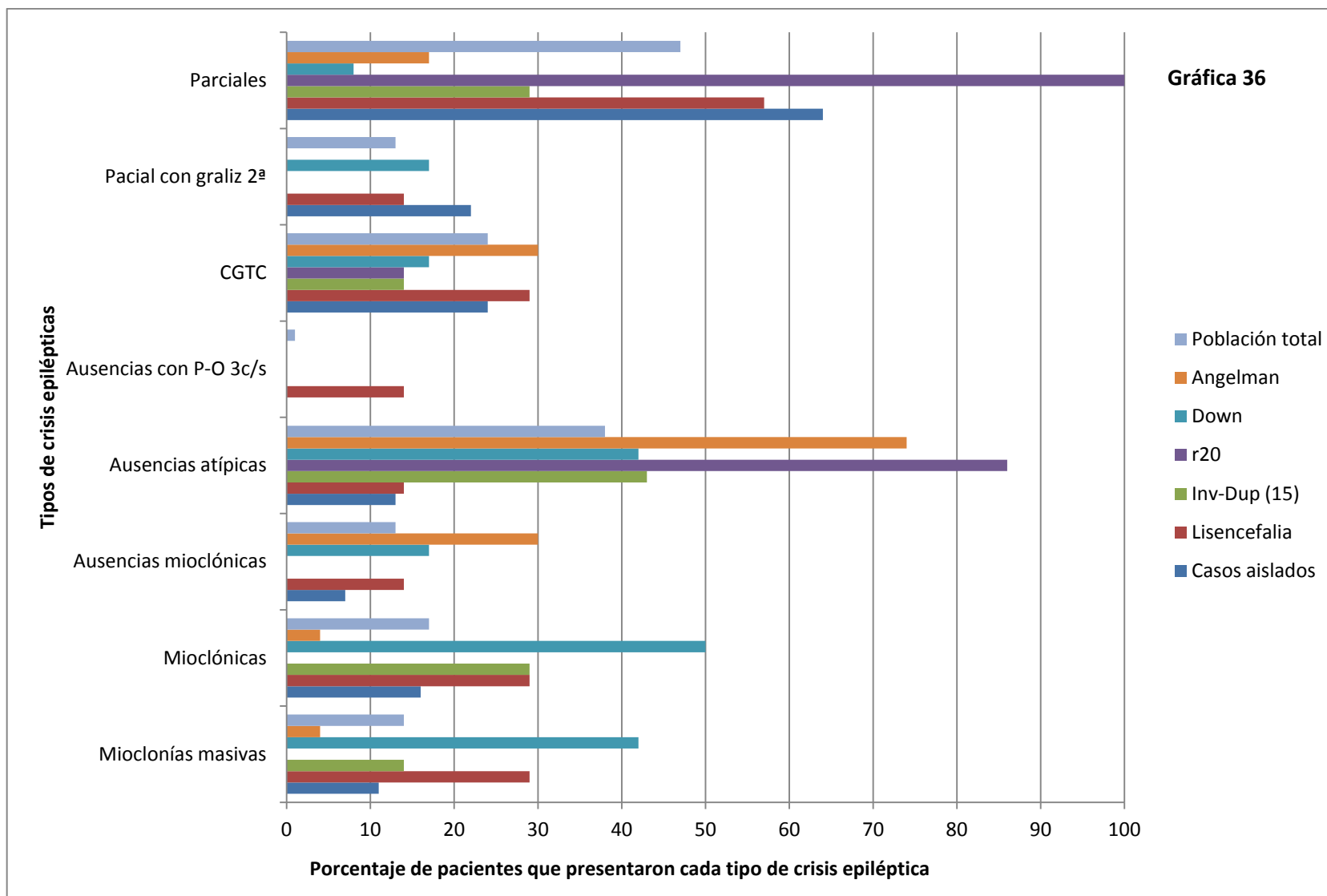
- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)

- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- RL → 49, XXXXY
- ZE → 47, XYY
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45, XX-21; 46, XX; 46, XX, r(21)
- SGL → 18q-
- FS → r14
- TA → Cornelia di Lange
- CN → Inv 9
- GC → 46XX, del(4)(p16)

- Las crisis parciales o focales se describieron también en todos los grupos. Fueron crisis muy prevalentes, descritas en el 47% de los pacientes del total de nuestra población. Destaca que en el S. r20 se describieron en el 100% de las pacientes, en el grupo de “casos aislados” en un 64% de pacientes y en la lisencefalia/ S. Smith-Magenis en un 57% de casos. En la Inv-Dup (15), el S. Angelman y el S. Down el porcentaje de pacientes en los que se describieron fue menor que en nuestra población total. Los pacientes del grupo de “casos aislados” en los que se describieron fueron los siguientes:

- FF → 46, X, psu idic(X)(pter → q21::q21 → pter)
- PC → duplicación Xq21.33-q25
46, X, der(X)dup(X)(q26q28), ish(wcpX+, wcpY+, DXZ1+)(Enf de Pelizaeus-Merzbacher Por alt del gen PLP)
- CS → 46, XX, inv(20)(p12.3q11.22)
- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- MS (dudoso, ver historia para saber por qué) → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- SI → S. Coffin Siris
- BA → 46, XX, t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- PG → 46, XY del(9p)//46, XY, add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- IF → Síndrome de Pierre Robin
- AF → S. Pallister William mos47, XY, +i(12p)[13]/46, XY[47]. ish i(12p)(cp12)
- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- MM → 46, XX. ish del(11)(p15.3) de novo
- VS → Del 8p- 46, XX, invdup(8p); ish(invdup(8p))(D8S1819-, D8S1706+, D8S256+)
- ZE → 47, XYY
- TN → Del 1p36.3
- BFL → 47, XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45, XX-21; 46, XX; 46, XX, r(21)
- LN → cromosoma 21 en anillo. 46, XY, r(21)(11q22.1)
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46, XY, inv(18)(p11.32→q11.2)
- PDC → 18q- de novo. 46, XX, del(18)(q21 → qter)
- FS → r14
- TA → Cornelia di Lange
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)

- CG → Síndrome de X frágil
- CSS → Prader Willi con delección 15q11-13
- SGV → Inv 9
- FA → 4p-
- GC → 46XX,del(4)(p16)
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)



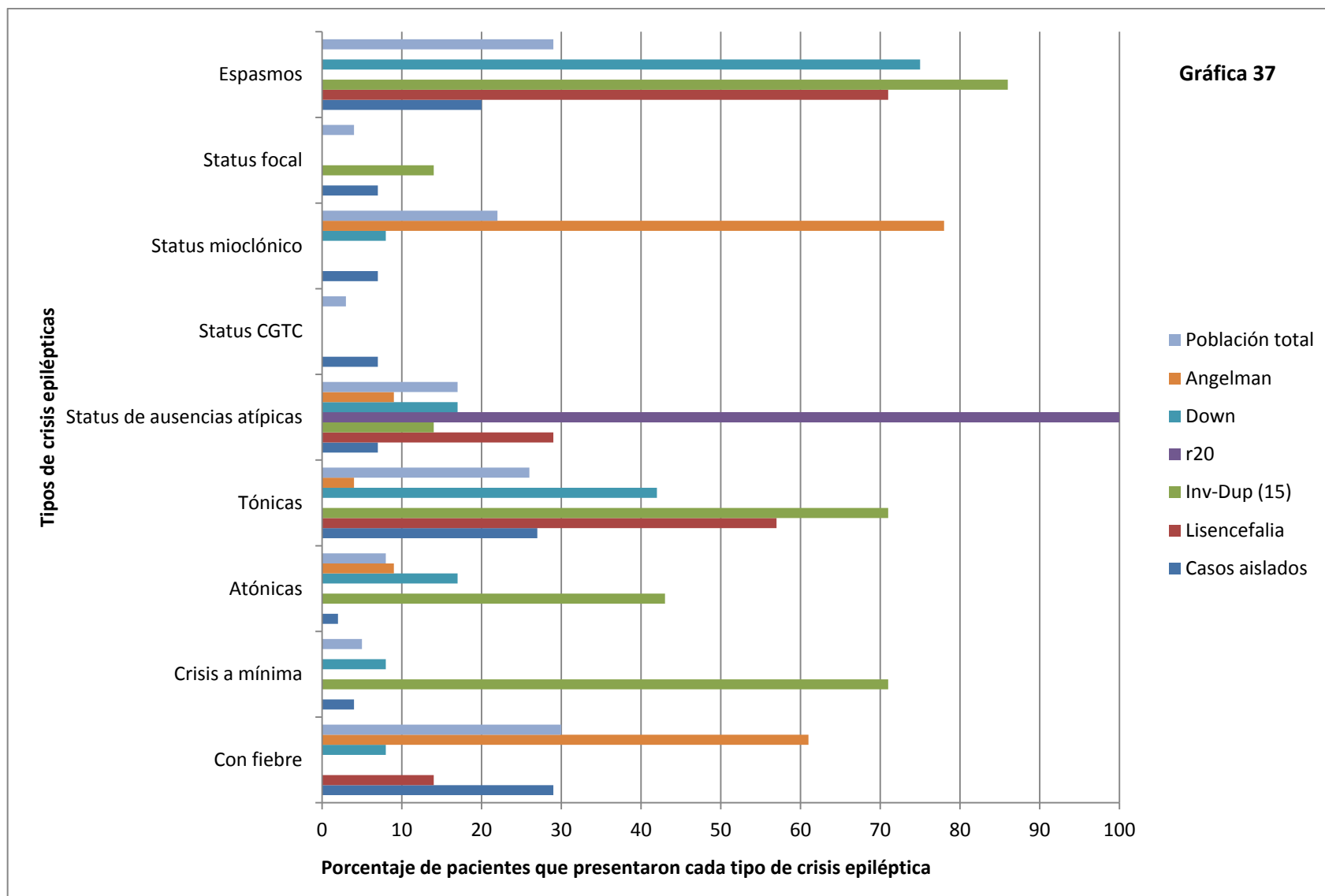


Tabla 11.- Comparativa de los tipos de crisis epilépticas presentados en cada alteración cromosómica expresados en porcentaje. Estos son los datos correspondientes con las figuras anteriores.

	Con fiebre	Crisis a mínima	Atónicas	Tónicas	Status de ausencias atípicas	Status CGTC	Status mioclónico	Status focal	Espasmos	Mioclónías masivas	Mioclónicas	Ausencias mioclónicas	Ausencias atípicas	Ausencias con P-O 3c/s	CGTC	Pacial con graliz 2ª	Parciales
Población total	30/101 30%	8/101 8%	8/101 8%	26/101 26%	17/101 17%	3/101 3%	22/101 22%	4/101 4%	29/101 29%	14/101 14%	17/101 18%	13/101 13%	33/101 38%	1/101 1%	24/101 24%	13/101 13%	47/101 47%
Angelman	14/23 61%	0/23 0%	2/23 9%	1/23 4%	2/23 9%	0/23 0%	18/23 78%	0/23 0%	0/23 0%	1/23 4%	1/23 4%	7/23 30%	17/23 74%	0/23 0%	7/23 30%	0/23 0%	4/23 17%
Down	1/12 8%	1/12 8%	2/12 17%	5/12 42%	2/12 17%	0/12 0%	1/12 8%	0/12 0%	9/12 75%	5/12 42%	6/12 50%	2/12 17%	5/12 42%	0/12 0%	2/12 17%	2/12 17%	1/12 8%
r20	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	7/7 100%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	6/7 86%	0/7 0%	1/7 14%	0/7 0%	7/7 100%
Inv-Dup (15)	0/7 0%	5/7 71%	3/7 43%	5/7 71%	1/7 14%	0/7 0%	0/7 0%	1/7 14%	6/7 86%	7/7 14%	2/7 29%	0/7 0%	3/7 43%	0/7 0%	1/7 14%	0/7 0%	2/7 29%
Lisencefalia	1/7 14%	0/7 0%	0/7 0%	4/7 57%	2/7 29%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	5/7 71%	2/7 29%	2/7 29%	1/7 14%	1/7 14%	1/7 14%	2/7 29%	1/7 14%	4/7 57%
"Casos aislados"	13/45 29%	2/45 4%	1/45 2%	12/45 27%	3/45 7%	3/45 7%	3/45 7%	3/45 7%	9/45 20%	5/45 11%	7/45 16%	3/45 7%	6/45 13%	0/45 0%	11/45 24%	10/45 22%	29/45 64%

3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS TRAZADOS EEG INTERCRÍTICOS

A continuación se expone en la tabla 12, los tipos de alteraciones EEG intercríticas que se describieron a lo largo del seguimiento en los pacientes de nuestro estudio, especificando en qué tipo de alteraciones cromosómicas no se registró cada tipo de alteración EEG, y en las alteraciones cromosómicas en las que sí se registraron se especifica el porcentaje de pacientes en los que se registró en cada tipo de alteración cromosómica (se indica el número de pacientes que lo presentaron de cada grupo y entre paréntesis el porcentaje que corresponde en relación al grupo)

Tabla 12.- Comparación entre las diversas alteraciones EEG intercríticas registradas en cada grupo de estudio.

Tipos de alteraciones EEG intercríticas	Alteraciones cromosómicas que no la presentaron	Alteraciones cromosómicas que la presentaron
Actividad rápida inhabitual	- Angelman - Down - r20	- Población general 26/95 (27%) - InvDup 15 6/7 (86%) - Lisencefalia 5/6 (83%) - Casos aislados 15/43 (35%)
No anomalías epileptiformes	- r20 - Lisencefalia	- Población gral 6/95 (6%) - InvDup 15 1/7 (14%) - Down 1/11 (9%) - Casos aislados 3/43 (7%) - Angelman 1/21 (5%)
PO continua durante el sueño	- Angelman - Down - r20 - Lisencefalia	- Población gral. 3/95 (3%) - InvDup 15 1/7 (14%) - Casos aislados 2/43 (5%)
Focal con generalización 2ª	- r20	- Población gral. 18/95 (19%) - Angelman 8/21 (38%) - Lisencefalia 2/6 (33%) - InvDup 15 2/7 (29%) - Casos aislados 5/43 (12%) - Down 1/11 (9%)
SLI positivo	- Angelman - Down - r20 - InvDup 15 - Lisencefalia	- Población gral. 2/95 (2%) - Casos aislados 2/43 (5%)
PO generalizada degradada irregular		- Población gral. 56/95 (59%) - Angelman 18/21 (86%) - r20 6/7 (86%) - Lisencefalia 5/6 (83%) - Inv-dup 15 5/7 (71%) - Down 6/11 (54%)

		- Casos aislados 16/43 (37%)
PO generalizada a 3c/s	- Angelman - Down - r20 - InvDup 15 - Lisencefalia	- Población gral. 1/95 (1%) - Casos aislados 1/43 (2%)
Hipsarritmia	- Angelman - r20	- Población gral. 12/95 (13%) - Lisencefalia 3/6 (50%) - Down 3/11 (27%) - InvDup 15 1/7 (14%) - Casos aislados 5/43 (12%)
Multifocal orgánico	- r20	- Población gral. 25/95 (26%) - Lisencefalia 4/6 (67%) - Down 4/11 (36%) - Angelman 7/21 (33%) - InvDup 15 2/7 (29%) - Casos aislados 8/43 (19%)
Multifocal func	- Angelman - Down - r20 - InvDup 15 - Lisencefalia	- Población gral. 4/95 (4%) - Casos aislados 4/43 (9%)
Focal orgánico		- Población gral. 43/95 (45%) - r20 7/7 (100%) - Angelman 15/21 (71%) - Lisencefalia 3/6 (50%) - InvDup 15 3/7 (43%) - Casos aislados 12/43 (28%) - Down 3/11 (27%)
Focal funcional	- Angelman - r20	- Población gral. 32/95 (34%) - Casos aislados 25/43 (58%) - Down 4/11 (36%) - Lisencefalia 2/6 (33%) - InvDup 15 1/7 (14%)

Para consultar los pacientes con el tipo de alteración cromosómica concreta del grupo de “casos aislados” que presentaron cada tipo de alteración EEG intercrítica se enumeran también en el Anexo

Las gráficas comparativas 38 y 39, corresponden con esta tabla 12 de resultados.

Tras el análisis detallado de los trazados EEG intercríticos de los 95 pacientes seleccionados de los que tenemos este dato, vemos algunas características que parecen comunes a todos ellos, y otras que se presentan en unas alteraciones cromosómicas y en otras no, y en las que se presentan lo hacen en diferentes proporciones, lo cual podría

orientar más a un tipo concreto de alteración cromosómica. Vamos a describir a continuación cada tipo de alteración EEG intercrítica:

- La actividad rápida inhabitual no se registró en los pacientes diagnosticados de S. Angelman, S. Down ni S. r20. En nuestra población total la registramos en un 27% de casos, mientras fue mucho más frecuente encontrarla en los trazados EEG de los pacientes diagnosticados de Inv-Dup (15) en la que se describió en un 86% de casos, en la lisencefalia en un 83% de casos y en el grupo de “casos aislados” se registró en un 35% de pacientes, que son los siguientes:

- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- IF → Síndrome de Pierre Robin
- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- RL → 49, XXXXY
- ZE → 47,XYY
- TN → Del 1p36.3
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2
- PDC → 18q- de novo. 46,XX,del (18)(q21 →qter)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- FS → r14
- CN → Inv 9
- FA → 4p-

- En algunos pacientes no se registraron anomalías epileptiformes en los trazados EEG intercríticos, pero fueron pocos. En la población general sólo en 6 casos (6%), en un caso en los pacientes diagnosticados de Inv-Dup (15), S. Down y S. Angelman, y en 3 casos en el grupo de “casos aislados”. En los pacientes diagnosticados de S. r20 y lisencefalia/ S. Smith-Magenis siempre se registraron anomalías en los trazados EEG intercríticos. Los pacientes del grupo de “casos aislados” en los que no se registraron anomalías en los trazados EEG intercríticos fueron los siguientes:

- SI → S. Coffis Siris.
- LN → r21. 46,XY,r(21)(11q22.1)
- MT → Prader Willi. Del cr 15

- El trazado EEG de punta-onda (PO) continua durante el sueño no se registró en ningún paciente diagnosticado de S. Angelman, S. Down, S. r20 o lisencefalia/ S. Smith-Magenis. En la población general fue muy poco frecuente, registrándose sólo en 3 pacientes, uno diagnosticado de Inv-Dup (15) y dos del grupo de “casos aislados”, que fueron los siguientes:

- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- CSS → Prader Willi con delección 15q11-13

- Las anomalías focales con generalización secundaria no se registraron en las pacientes diagnosticadas de S. r20. En nuestra población general se registraron en un 19% de casos, siendo más frecuente en los pacientes diagnosticados de S. Angelman (38%), lisencefalia (33%) e Inv-Dup (15), y menos frecuente en el S. Down, en el que sólo se registraron en un caso, y en el grupo de “casos aislados” en el que se registraron en un 12% de pacientes, que fueron los siguientes:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- ZE → 47,XYY
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)

- El hecho de que la fotoestimulación luminosa intermitente incrementase o provocase la aparición de anomalías epileptiformes (SLI positivo), fue un hallazgo muy poco frecuente en nuestra población, ya que sólo se describió en 2 pacientes del grupo de casos aislados, que fueron los siguientes:

- AF → S. Pallister William mos 47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

- Los paroxismos de PO generalizada degradada irregular se describieron en todos los grupos, mostrándose en un 59% de casos en el conjunto de nuestra población. Fueron descritos en un 86% de pacientes diagnosticados de S. Angelman y S. r20, En un 83% de los pacientes diagnosticados de Lisencefalia/S. Smith-Magenis, en un 71% de casos diagnosticados de S. Inv-Dup (15), en un 54% de los pacientes diagnosticados de S. Down, y en un 37% de los pacientes del grupo de “casos aislados”, que fueron los siguientes:

- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)

- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- LM → 46,XY,dup(3)(p24.3p25.1) (Trisomía parcial 3p)
- IF → Síndrome de Pierre Robin
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- FS → r14
- TA → Cornelia di Lange
- PD → Cornelia di Lange
- BL → trisomía 13. 46,XY,-13,t(13;13)(p12;q13)
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)
- CA → 46XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre
- CN → Inv 9
- SG → 46,XY.ish del(4)(p16.3)(WHSx2,D4S3360-)
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

- Las anomalías EEG intercríticas de PO generalizada a 3 c/s sólo se describieron en un caso del grupo de “casos aislados”, que fue AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)

- El trazado EEG de hipsarritmia no se registró en ningún caso diagnosticado de S. Angelman o S. r20. En nuestra población general sólo se registró en un 13% de casos, mientras que se describió en un 50% de casos diagnosticados de lisencefalia/ S. Smith-Magenis y en un 27% de casos diagnosticados de S. Down. En la Inv-Dup (15) se describió en un 14% de casos, y en el grupo de “casos aislados” se describió en cinco pacientes (12%), que fueron los siguientes:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- TN → Del 1p36.3
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)

- Las anomalías multifocales que orientaban a una alteración de tipo orgánico no se registraron en ninguna de las pacientes diagnosticadas de S. r20. En nuestra población general se describieron en un 26% de casos, siendo más frecuentemente descritas en la lisencefalia/ S. Smith-Magenis (67%), el S. Down (36%), el S. Angelman (33%) y la

Inv-Dup (15). En el grupo de “casos aislados” sólo se registró en un 19% de pacientes, que fueron los siguientes:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- TN → Del 1p36.3
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2
- CG → Síndrome de X frágil
- CSS → Prader Willi con delección15q11-13
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

- Las anomalías intercríticas multifocales que orientaban a una alteración de tipo funcional fueron descritas sólo en 4 pacientes del grupo de “casos aislados”, que fueron los siguientes:

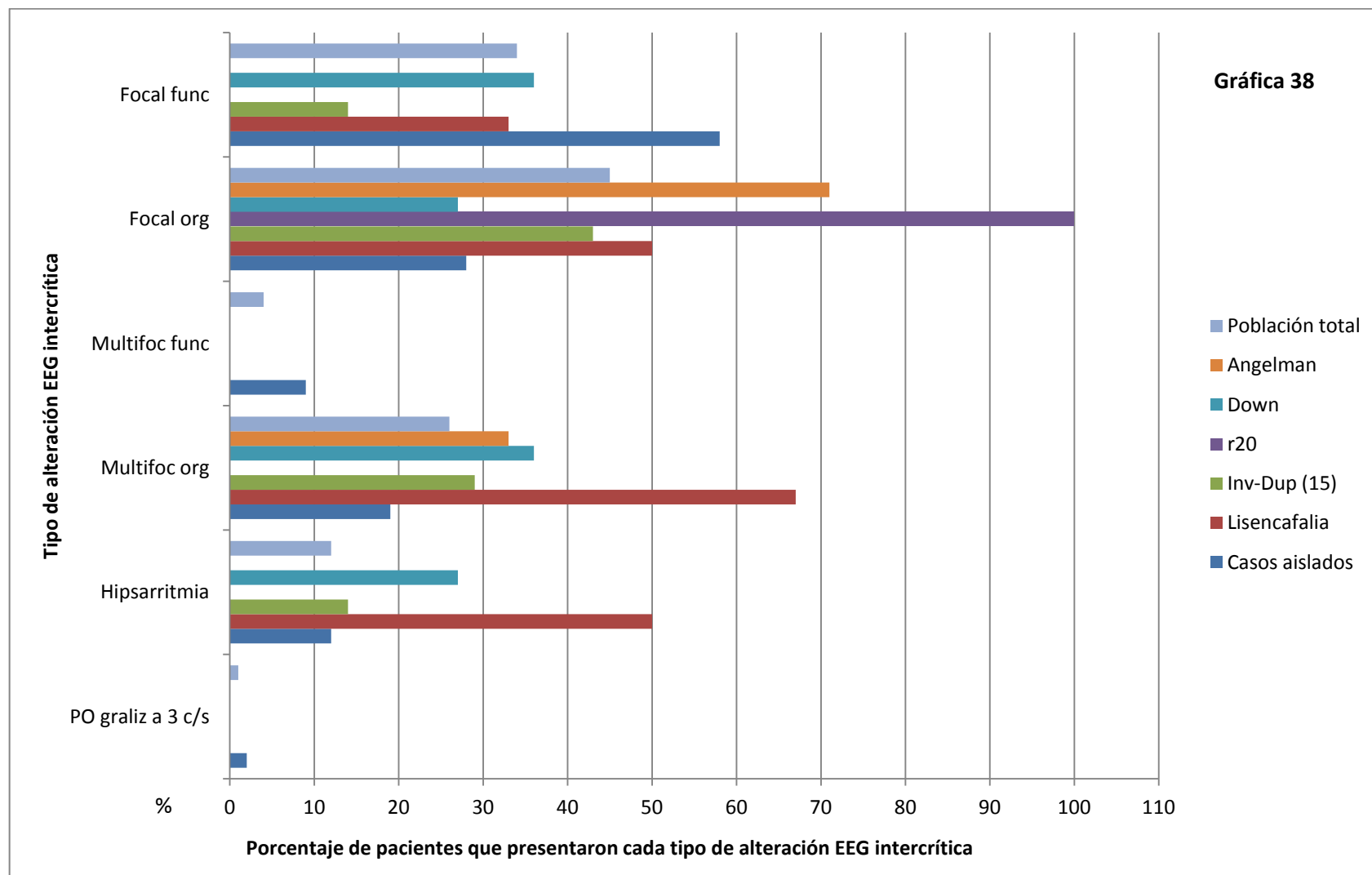
- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- CN → Inv 9

- Las anomalías EEG intercríticas focales que orientaban a una alteración de tipo orgánico se registraron en muchos casos, describiéndose en un 45% de pacientes del conjunto de nuestra población. Llama la atención que se registraron en el 100% de las pacientes diagnosticadas de S. r20 y en un 71% de los pacientes diagnosticados de S. Angelman. En la lisencefalia/ S. Smith-Magenis se registraron en un 50% de casos, un la Inv-Dup (15) en un 43% de casos, en el S. Down en un 27% de casos, y en el grupo de “casos aislados” se registraron en un 28% de pacientes, que fueron los siguientes:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- FS → r14
- BL → trisomía 13. 46,XY,-13,t(13;13)(p12;q13)
- CG → Síndrome de X frágil
- CSS → Prader Willi con delección15q11-13
- FA → 4p-
- GC → 46XX,del(4)(p16)
- SG → 46,XY.ish del(4)(p16.3)(WHSx2,D4S3360-)
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

- Las anomalías EEG intercríticas de tipo focal que orientaban a una alteración de tipo funcional no se registraron en los pacientes diagnosticados de S. Angelman o S. r20. En el conjunto de nuestra población se registraron en un 34% de casos. En el grupo de casos aislados se registraron en 25 pacientes (58%), en el S. Down en un 36%, en la lisencefalia en un 33%, y en la Inv-Dup (15) en un 14% de casos. Los pacientes del grupo de “casos aislados” fueron los siguientes:

- FF → 46,X,psu idic(X)(pter →q21::q21 →pter)
- PC → duplicación Xq21.33-q25
- 46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+,wcpY+,DXZ1+)(Enf de Pelizaeus-Merzbacher Por alt del gen PLP)
- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)
- GG → 46,XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- MS → 46,XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- BM → 46,XY,8p+
- RL → 49, XXXXY
- VS → Del 8p- 46,XX,invdup(8p);ish(invdup(8p))(D8S1819-,D8S1706+,D8S256+)
- ZE → 47,XYY
- TN → Del 1p36.3
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGL → 18q-
- PDC → 18q- de novo. 46,XX,del (18)(q21 →qter)
- DCS → r14
- TA → Cornelio di Lange
- PD → Cornelio di Lange
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)
- CA → 46,XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre
- CN → Inv 9
- SGV → Inv 9



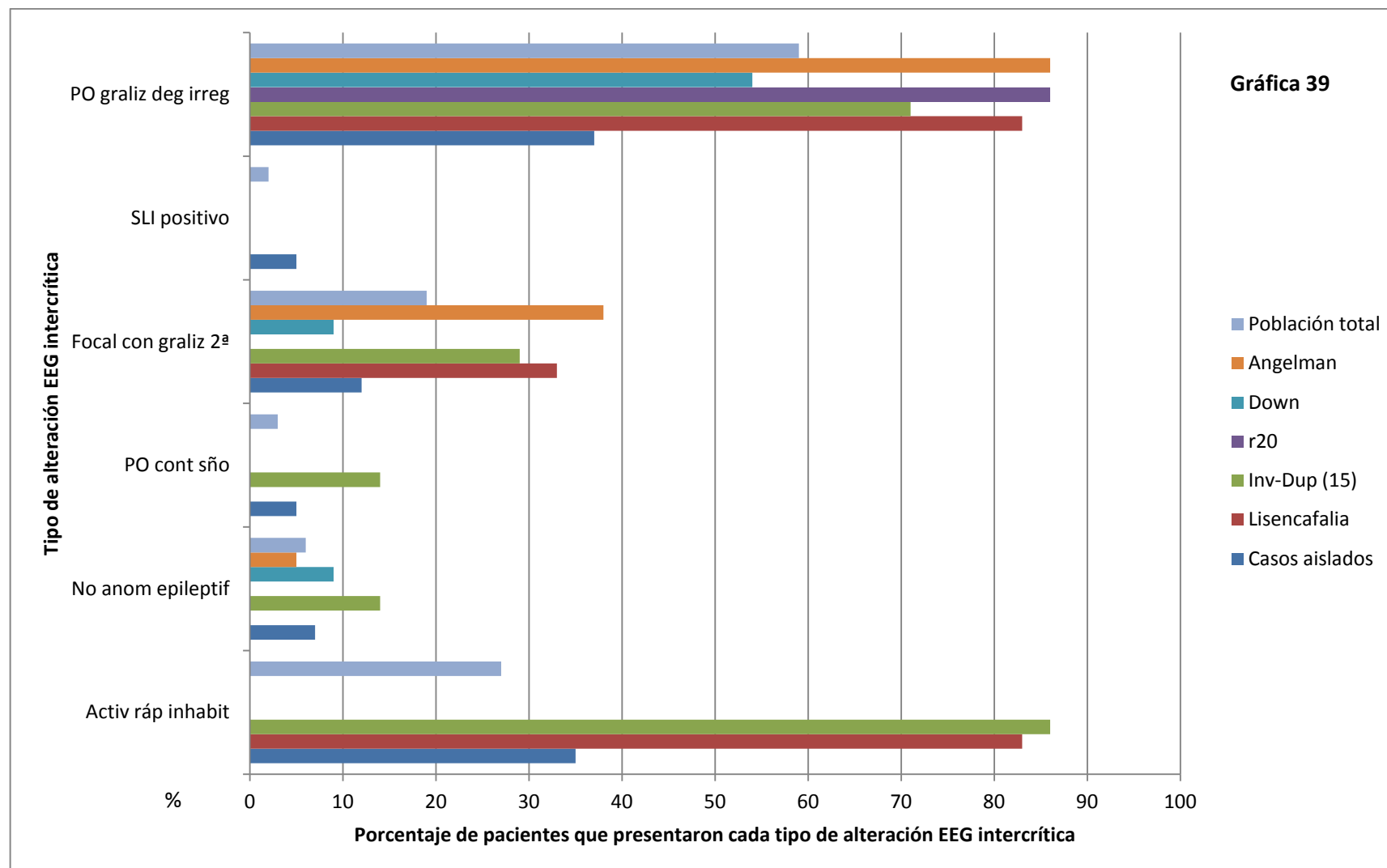


Tabla 13.- Comparativa de los tipos de alteraciones EEG intercricas presentados en cada alteración cromosómica. Estos son los datos correspondientes con las figuras anteriores.

	PO graliz a 3 c/s	Hipsarritmia	Multifoc org	Multifoc func	Focal org	Focal func	Activ ráp inhabit	No anom epileptif	PO cont sño	Focal con graliz 2ª	SLI positivo	PO graliz deg irreg
Casos aislados	1/43 2%	5/43 12%	8/43 19%	4/43 9%	12 /43 28%	25/43 58%	15/43 35%	3/43 7%	2/43 5%	5/43 12%	2/43 5%	16/43 37%
Lisencafalia	0%	3/6 50%	4/6 67%	0%	3/6 50%	2/6 33%	5/6 83%	0%	0%	2/6 33%	0%	5/6 83%
Inv-Dup (15)	0%	1/7 14%	2/7 29%	0%	3/7 43%	1/7 14%	6/7 86%	1/7 14%	1/7 14%	2/7 29%	0%	5/7 71%
r20	0%	0%	0%	0%	7/7 100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6/7 86%
Down	0%	3/11 27%	4/11 36%	0%	3/11 27%	4/11 36%	0%	1/11 9%	0%	1/11 9%	0%	6/11 54%
Angelman	0%	0%	7/21 33%	0%	15/21 71%	0%	0%	1/21 5%	0%	8/21 38%	0%	18/21 86%
Población total	1/95 1%	12/95 13%	25/95 26%	4/95 4%	43/95 45%	32/95 34%	26/95 27%	6/95 6%	3/95 3%	18/95 19%	2/95 2%	56/95 59%

ANÁLISIS COMPARATIVO DE OTROS DATOS DEL CUADRO NEUROLÓGICO

El conjunto del cuadro neurológico también es de vital importancia a la hora de orientar el diagnóstico. Dado que la presente Tesis se debía centrar en el análisis más detallado de las crisis epilépticas y de los trazados EEG intercríticos, se analizaron únicamente algunos aspectos más relevantes del cuadro neurológico, sin describir con tanto detalle otros datos importantes como los dismorfismos o malformaciones, aunque dicha información está recopilada en la base de datos Access y se pueden ver algunos datos resumidos en las tablas (3, 3-Continuación, 4, 5, 6, 7, 8 y 9).

En la gráfica 40 que muestra los datos de la tabla 14, se pueden ver varias características del cuadro neurológico que nos dan una idea general de nuestra población y de cada grupo de estudio en comparación con el conjunto de nuestra población. Vamos a ir describiendo brevemente el resultado de cada parámetro estudiado.

- Crisis registradas: en este punto se analizaron cuántos de nuestros pacientes tenían crisis epilépticas que habían podido ser registradas mediante EEG o vídeo-EEG, bien en el Hospital Policlinico Universitario Gianbattista Rossi de Verona, en el Hospital Clínico de Valladolid o en cualquiera de los hospitales donde les hubieran seguido. Teníamos este dato en 98 de los 101 pacientes. En el conjunto de nuestra población tenían crisis registradas un 62% de pacientes (61/98). En los 6 grupos en los que dividimos la población para facilitar el estudio vemos que en todos los grupos el porcentaje de pacientes con crisis registradas fue mayor que en el conjunto de la población, salvo el grupo de “casos aislados”, e incluso en el S. r20 se registraron crisis en el 100% de las pacientes (ver la tabla 12 para más detalles de los porcentajes). Estos resultados indican la gran importancia que tienen los estudios de EEG y Vído-EEG para catalogar mejor el tipo de epilepsia, dado que son pacientes en su mayoría que tienen una suficiente frecuencia de crisis como para poder registrarlas.

- RX alterado: en este apartado analizamos los estudios de radiología que tenían los pacientes y contamos como RX alterado todos aquellos pacientes en los que se describían alteraciones estructurales, no teniendo en cuenta alteraciones como en aumento de los ventrículos o del espacio subaracnoideo y alteraciones similares. Teníamos este dato en 93 de los 101 pacientes de la población general, y se vio que presentaban alteraciones en los estudios de neuroimagen en 22 de los 93 pacientes (23%). En los diversos grupos de estudio, el porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones en las pruebas de neuroimagen fue en todos los grupos inferior a la población general salvo en la lisencefalia/S. Simith-Magenis en la que presentaban alteraciones en la radiología el 86% de casos, y en el grupo de “casos aislados” que presentaron alteraciones radiológicas un 29% de casos.

Por tanto, las alteraciones radiológicas en muchos casos no nos darían mucha información sobre el posible origen de las crisis epilépticas.

- Dismorfismos: en este apartado no describimos los dismorfismos en detalle, ya que no es el objetivo principal de esta Tesis, aunque este dato con más detalles está recogido en la mayoría de casos en la base de datos Access. Sólo hemos tenido en cuenta si tenían o no dismorfismos, independientemente del tipo, y tenemos este dato en 95 de los 101 pacientes. En la población general se describieron dismorfismos en un 60% de casos (57/95), y en el resto de grupos de estudio el porcentaje fue en todos menor salvo en el S. Down que se describieron en un 100% de los casos y en el S. Angelman, que presentaron dismorfismos un 70% de pacientes. Llama la atención que en el r20 sólo se describieron dismorfismos en 1 paciente de los 7 (14%). Habría por tanto un 40% de pacientes en los que, a pesar de presentar una alteración cromosómica no se encontrarían dismorfismos que nos hicieran sospecharla, y en estos casos el resto de datos del cuadro clínico, junto con las características electroclínicas de su cuadro epiléptico serían de gran valor para poder sospechar una alteración cromosómica.

- Deficit cognitivo leve: tenemos el dato del grado de déficit cognitivo en 96 de los 101 casos. En la población general encontramos un déficit cognitivo leve en 20 de los 96 pacientes (21%), siendo menor el porcentaje de pacientes con déficit cognitivo leve en el S. Angelman y la Inv-Dup (15) en los que ningún caso tuvo un grado de déficit cognitivo leve, en la lisencefalia/S. Smith-Magenis en la que se describió en un paciente (17%), y en el S. Down en el que se describió en un paciente también (10%). El porcentaje fue mayor que en la población general en el grupo de “casos aislados”, en un 28% de casos, y sobre todo llama mucho la atención que en el grupo del S. r20 el 86% de pacientes presentaron un déficit cognitivo de grado leve (6/7).

- Déficit cognitivo medio-grave: el grado de déficit cognitivo medio-grave sin embargo, es muchísimo más prevalente en nuestra población, encontrándose en un 79% de pacientes del conjunto de nuestra población (76/96), y encontrándose incluso por encima de este porcentaje en casi todos los grupos. Tanto en la Inv-Dup (15) como en el S. Angelman el déficit cognitivo fue de grado medio-grave en el 100% de los pacientes, en el S. Down se encontró en el 90 % de pacientes y en la lisencefalia/S. Smith-Magenis en el 83% de casos. En el grupo de “casos aislados” el porcentaje de pacientes con este grado de déficit cognitivo fue algo menor que en la población general (72%), y destaca el S. r20 en el que sólo en un caso se describió una paciente con déficit cognitivo medio.

- Lenguaje ausente: la ausencia del lenguaje se encontró sólo en un 31% de casos en el total de nuestra población, teniendo este dato en los 101 pacientes incluidos en el estudio. Llama mucho la atención

que el único grupo que supera este porcentaje es el S. Angelman, en el que se describe la ausencia del lenguaje en un 74% de pacientes (17/23). En el resto de grupos de estudio el porcentaje de pacientes con ausencia del lenguaje fue menor, llamando la atención que en la Inv-Dup (15), el S. r20 y el S. Down ningún paciente presentó ausencia de lenguaje, en la lisencefalia/S. Smith-Magenis sólo ocurrió en un paciente (14%), y en el grupo de “casos aislados” se describió en 13 de los 45 pacientes (29%)

- Déficit del lenguaje: el déficit del lenguaje, sin llegar a estar ausente se describió en 30 de los 101 pacientes de la población general, no encontrándose ningún paciente en el grupo del S. r20, un paciente en la lisencefalia (14%), dos pacientes en la Inv-Dup (15), seis pacientes en el S. Angelman, cuatro pacientes en el S. Down (33%), y 17 pacientes en el grupo de “casos aislados” (38%)

- Alteración del lenguaje en conjunto: si analizamos en conjunto tanto la ausencia del lenguaje como el déficit del lenguaje, vemos que en el total de nuestra población lo presentaron 61 pacientes (60%); en el S. Angelman en el 100% de los casos presentaron alteraciones del lenguaje, predominando la ausencia del lenguaje. En el S. Down en un 33% y todos como déficit del lenguaje, en ninguno estaba ausente; en el S. r20 ningún caso presentó déficit del lenguaje; en la Inv-Dup (15) presentaron déficit del lenguaje un 29% de casos, pero ninguno presentó ausencia de lenguaje; en la lisencefalia/S. Smith-Magenis en conjunto presentaron un 29% de casos alteraciones del lenguaje, con un paciente que presentó ausencia, y otro paciente que presentó déficit; y en el grupo de casos aislados el porcentaje en conjunto asciende a un 66% de casos con alteraciones del lenguaje.

- Tetraparesia hipotónico-distónica: esta alteración se encontró en pocos casos, sólo en 11 de los 101 pacientes de la población general (11%). Por encima del porcentaje general se encontró en la lisencefalia/S. Smith-Magenis y la Inv-Dup (15), en 2 de los 7 casos (29%) y en el grupo de “casos aislados” en un 13%, y por debajo en el S. Down en un caso (8%), y en ningún caso en los grupos de S. Angelman y S. r20.

- Hipotonía: esta alteración sin embargo fue más prevalente, encontrándose en un 41% de casos, pero se ve que hay alteraciones cromosómicas en las que es más frecuente encontrarlo que en el conjunto de la población y otras en las que es menos frecuente. En el grupo de la Lisencefalia/S. Smith-Magenis se encontró en un 100% de los casos, en el S. Down en un 67%, en la Inv-Dup (15) en un 57%, y en el grupo de “casos aislados” en un 49% de casos. Sin embargo no se describió en ningún caso de los pacientes diagnosticados de S. r20 o de S. Angelman.

- Ataxia: esta alteración fue poco común en el conjunto de nuestra población, describiéndose sólo en un 27% de casos, sin embargo fue muy habitual encontrarlo en el S. Angelman, describiéndose en 21

de los 23 pacientes (91%). En el S. r20 se describió en 2 casos (29%) y en el grupo de “casos aislados” en un 9% de casos, sin embargo no se encontró en la lisencefalia/S. Smith-Magenis, la Inv-Dup (15) o el S. Down.

- Distonía: esta alteración fue aún menos prevalente, describiéndose sólo en dos casos de la población general, que pertenecían los dos al grupo de “casos aislados”, con los cual no se describió en ningún otro paciente de las otras alteraciones cromosómicas estudiadas.

- Hipertonía: esta alteración se comportó similar a la distonía, ya que sólo se describió en 5 casos de la población general que pertenecían al grupo de “casos aislados”.

- Encefalopatía epiléptica: en este apartado se incluyeron los casos que sufrieron una encefalopatía epiléptica tanto transitoria como permanente, en el sentido de que, por ejemplo en los casos de S. r20 en los que presentaron todos una situación de estado de mal epiléptico no convulsivo, o en los pacientes que presentaron en algún momento un síndrome de West se les ha contado como encefalopatía epiléptica para indicar que la presentaron en algún momento de su evolución. Teniendo en cuenta que no es que permaneciesen en una situación de encefalopatía epiléptica permanente, sino transitoria o permanente, se encontró esta situación en 55 pacientes del total de los 101 pacientes. En todos los grupos de estudio el porcentaje de pacientes que lo presentaron fue mayor, salvo en el grupo de “casos aislados” que se describió sólo en 10 casos (22%), y osciló entre el 71% y el 100% de casos que la sufrieron en el resto de grupos.

GRÁFICA DEL CUADRO NEUROLÓGICO GENERAL

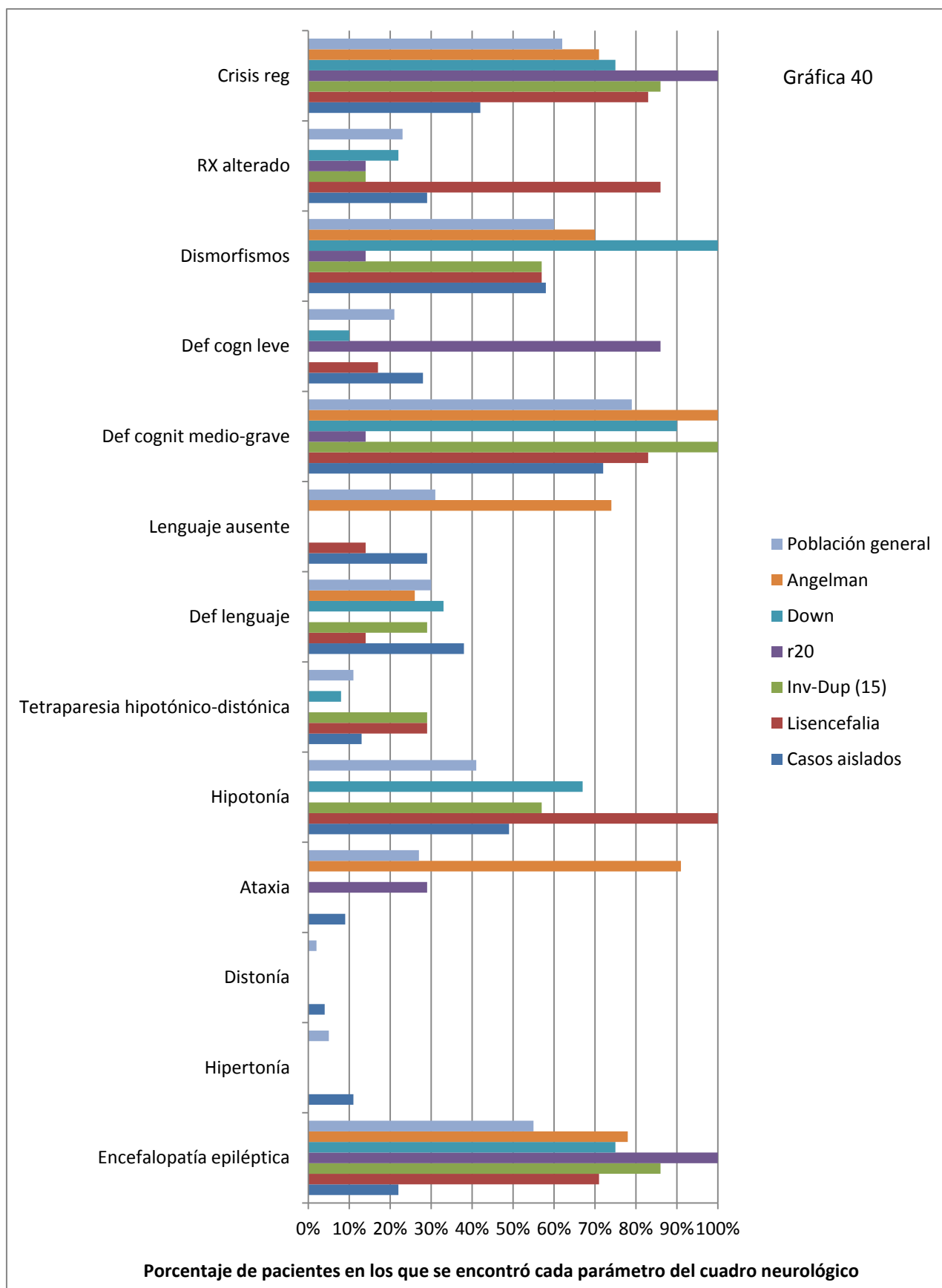


Tabla 14.- Tabla comparativa con varios parámetros del cuadro neuro-radiológico expresados en número de casos en cada alteración cromosómica y en porcentaje en cada grupo y en la población general.

	Encefalopatía epiléptica	Hipertonía	Distonía	Ataxia	Hipotonía	Tetraparesia hipotónico- distónica	Def lenguaje	Lenguaje ausente	Def cognit medio- grave	Def cogn leve	Dismorfismos	RX alterado	Crisis reg
Casos aislados	10/45 22%	5/45 11%	2/45 4%	4/45 9%	22/45 49%	6/45 13%	17/45 38%	13/45 29%	31/43 72%	12/43 28%	26/45 58%	12/41 29%	19/45 42%
Lisencefalia	5/7 71%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	7/7 100%	2/7 29%	1/7 14%	1/7 14%	5/6 83%	1/6 17%	4/7 57%	6/7 86%	5/6 83%
Inv-Dup (15)	6/7 86%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	4/7 57%	2/7 29%	2/7 29%	0/7 0%	7/7 100%	0/7 0%	4/7 57%	1/7 14%	6/7 86%
r20	7/7 100%	0/7 0%	0/7 0%	2/7 29%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	1/7 14%	6/7 86%	1/7 14%	1/7 14%	7/7 100%
Down	9/12 75%	0/12 0%	0/12 0%	0/12 0%	8/12 67%	1/12 8%	4/12 33%	0/12 0%	9/10 90%	1/10 10%	6/6 100%	2/9 22%	9/12 75%
Angelman	18/23 78%	0/23 0%	0/23 0%	21/23 91%	0/23 0%	0/23 0%	6/23 26%	17/23 74%	23/23 100%	0/23 0%	16/23 70%	0/22 0%	15/21 71%
Población general	55/101 55%	5/101 5%	2/101 2%	27/101 27%	41/101 41%	11/101 11%	24/101 24%	31/101 31%	76/96 79%	20/96 21%	57/95 60%	22/93 23%	61/98 62%

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En la discusión primero voy a centrarme en las características de las crisis epilépticas y los trazados EEG por grupos de pacientes según dividimos nuestra población: S. Angelman, S. Down, S. r20, S. Inv-Dup 15, alteración del cromosoma 17 (Lisencefalia y S. Smith-Magenis) y “casos aislados”. Posteriormente comentaré de manera comparativa los resultados de los diversos grupos, ya haciendo mención también al cuadro neurológico.

S. ANGELMAN

Edad de inicio de las crisis epilépticas

Según los datos expuestos en literatura, el inicio de las crisis suele ocurrir antes de los 3 años de edad (Clayton-Smith 1993; Saitoh et al., 1994, Buntinx et al., 1995, Buoni et al., 1999), aunque, ocurre raramente antes de los 12 meses de vida, ya que menos del 25% presenta crisis en el primer año de vida (Saitoh et al., 1994) y el 30% antes de los 2 años (Buntinx et al., 1995). Sin embargo en nuestra población observamos un inicio de las crisis epilépticas en el primer año de vida en el 48% de pacientes (11/23), en el segundo año de vida en el 35% de casos, y después del segundo año de vida en un 17% de casos (4/23), iniciando dos pacientes en el tercer año de vida y los otros dos pacientes uno en el cuarto año y el otro a los 10 años. Por tanto, un 82% de pacientes tuvieron un inicio de las crisis en los dos primeros años de vida, lo cual difiere de lo descrito en literatura. El motivo principal de esta diferencia está probablemente constituido por la utilización habitual de rutina en nuestros estudios de la registración Vídeo-EEG poligráfica, que es el único método que permite un reconocimiento adecuado y precoz del estado de mal epiléptico mioclónico, que típicamente caracteriza la fase de inicio de este síndrome (Dalla Bernardina et al., 2005)

Tipos de crisis epilépticas

En la literatura se han descrito muchos tipos de crisis y muy heterogéneos en los pacientes con S. Angelman. Las crisis que aparecen durante la infancia se ha visto que muchas veces están relacionadas con la fiebre, e incluso Valente et al., 2006 observaron

que las crisis febriles muchas veces precedían el diagnóstico de S. Angelman, y que en muchos casos el inicio de la epilepsia precedía el diagnóstico del S. Angelman. En nuestra población las crisis relacionadas con la fiebre se describieron a lo largo del seguimiento en un 61% de casos, lo cual también concuerda con lo descrito en literatura, pero al inicio del cuadro sólo en un 17% de casos, que quizás pueda estar en relación con el inicio tan precoz de las crisis en nuestra población.

Se han descrito muchos tipos de crisis: ausencias atípicas, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis atónicas, crisis mioclónicas, y Fiumara et al, 2010 también describieron crisis parciales complejas principalmente occipitales, y crisis clónicas unilaterales.

Galvan-Manso et al., 2005 analizaron los tipos de crisis epilépticas que observaron en sus pacientes y de mayor a menor frecuencia de aparición fueron: crisis mioclónicas, crisis atónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y ausencias atípicas, registrando de manera esporádica espasmos epilépticos y crisis focales. En nuestra población sin embargo de mayor a menor frecuencia de aparición de las crisis a lo largo del seguimiento de los pacientes fueron: estado de mal epiléptico mioclónico, seguido de ausencias atípicas, crisis con fiebre, ausencias mioclónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, crisis atónicas y estado de mal epiléptico de ausencias atípicas, y como menos frecuentes las crisis tónicas, mioclónicas y mioclonías masivas. Con lo que sí coincidimos con Galvan-Manso es que al inicio del cuadro epiléptico lo más frecuente son las crisis mioclónicas, lo único que en nuestro caso se detectaron ya como estado de mal epiléptico mioclónico.

Al igual que Pelc et al., 2008, coincidimos en su opinión en que los espasmos epilépticos no son frecuentes en los pacientes con S. Angelman, de hecho en nuestra población no se describieron en ningún paciente. También coincidimos con Valente et al., 2006 en que el estado de mal epiléptico se describe con mucha frecuencia en los pacientes con S. Angelman, y de hecho él lo describió en un 84% de pacientes, aunque el estado de mal epiléptico mioclónico sólo lo describió en un 15% de pacientes, y nosotros tenemos descrito el estado de mal epiléptico mioclónico en un 78% de casos, y el estado de mal epiléptico de ausencias atípicas en un 9% de casos.

Características del trazado EEG

En cuanto a las características del trazado EEG coincidimos con varios autores en los mismos hallazgos. Al igual que Boyd et al., 1988, nosotros también encontramos 3 patrones típicos que estaban presentes tanto en vigilia como durante el sueño, independientemente de que se produjeran crisis: 1) Ritmos generalizados persistentes a 4-6 Hz que no variaban con la apertura-cierre de ojos, a diferencia de otras condiciones que sí que bloquean la actividad con la apertura de ojos, y que en nuestros casos se mostraba como una actividad subcontinua, relativamente monomorfa, que varía en amplitud, y se localiza de manera asíncrona en las regiones fronto-centrales de los dos hemisferios. Esta característica podría ser útil en el diagnóstico diferencial de pacientes menores de 12 años; 2) Actividad delta rítmica a 2-3 Hz, más evidente en regiones anteriores; 3) Puntas y ondas agudas entremezcladas con ondas a 3-4 Hz de más de 200 μ V, predominantemente en áreas posteriores y estimuladas por el cierre palpebral. Según Boyd et al., 1988, estos patrones descritos aparecen de manera precoz, a partir de los 4 meses de vida, por lo que son una herramienta muy útil para el diagnóstico precoz. Dan et al., 2003 también describió unos patrones muy similares. En nuestra población en el EEG intercrítico de mayor a menor frecuencia de descripción en nuestros pacientes se encontraron paroxismos de punta-onda generalizada degradada irregular, seguido de paroxismos focales o multifocales que orientaban a una alteración orgánica, que sobre todo hacen referencia a ese patrón 3 de Boyd, también se describieron paroxismos focales con generalización secundaria, y como menos frecuentes se dieron algunos casos en los que no se registraron anomalías intercríticas.

Las manifestaciones críticas se caracterizaron en nuestros pacientes desde el punto de vista EEG por paroxismos breves de Punta-onda lenta difusa, clínicamente asociados a mioclonías rítmicas bilaterales. En algunos momentos las mioclonías son rítmicas y sincronas sobre los dos hemisomas, estrechamente correlacionadas con los paroxismos difusos, configurando un patrón crítico similar al de una ausencia mioclónica; en este caso, la actividad EEG crítica se asocia a una “ausencia” clínicamente reconocible. Este tipo de alteraciones EEG críticas son similares a las registradas por otros autores como Elia 2009., Dan y Boyd 2003, Pelck et al., 2008 o Fiumara et al., 2010. Laan et al., 1997 aún refieren que “las anomalías EEG no son patognomónicas por sí mismas de S. Angelman, y tienen que ser valoradas dentro del apropiado contexto clínico”. De todas

formas, sabiendo la existencia de algunos patrones sugestivos podría facilitar el diagnóstico precoz ayudando a un correcto consejo genético para la familia.

En todos nuestros casos, incluso si no se produce el cuadro típico del estado de mal epiléptico mioclónico desde el primer año de vida, el cuadro EEG es bastante característico. La actividad de fondo en vigilia era anómala y de difícil reconocimiento en todos los casos, por la presencia, desde el primer mes de vida, de ondas lentas subcontinuas y polimorfas de elevada amplitud, que difundían frecuentemente a ambos hemisferios, escasamente reactivos a la apertura de los ojos. Además de esta actividad lenta, en nuestros casos aparece una actividad paroxística peculiar, que se hace más evidente durante el 2º y 3º años de vida. Esta actividad incluye brotes más o menos largos de ondas lentas a 1,5-3 Hz, de amplitud variable, frecuentemente con una punta superpuesta de pequeña amplitud.

S. DOWN

Edad de inicio de las crisis

El inicio de las crisis está descrito que suele ocurrir dentro del primer año de vida en el 40% de los pacientes epilépticos con síndrome de Down, y en la tercera década de la vida en otro 40% (Sorge and Sorge 2010, Menendez, 2005). Nosotros coincidimos con esta descripción, ya que de los 12 pacientes de nuestra muestra todos menos uno tuvieron el inicio de las crisis en el primer año de vida.

Goldberg-Stern et al., 2001 en un estudio en el que incluyó diferentes tipos de crisis epilépticas vieron que los pacientes de sexo masculino parecían tener una edad de inicio de las crisis más precoz. Esta impresión podría estar influenciada por el hecho de que había una predominancia de pacientes de sexo masculino dentro del grupo de los que presentaban espasmos infantiles. Nosotros también parece que hemos encontrado un resultado similar, ya que 9 de los 12 pacientes fueron de sexo masculino, 6 presentaron espasmos epilépticos a lo largo del seguimiento, y para 4 de ellos fue el tipo de crisis epiléptica que se registró al inicio del cuadro epiléptico.

Tipos de crisis epilépticas

Los tipos principales de crisis epilépticas que se han descrito en los pacientes con S. Down son: crisis parciales en un 47% de pacientes, espasmos infantiles en un 37% y crisis generalizadas tónico-clónicas en un 21% de casos (Goldberg-Stern 2001, Thiel et al., 2004). En las edades más tempranas, las crisis predominantes son los espasmos infantiles y las crisis tónico-clónicas con mioclonus. En nuestra muestra los tipos de crisis que se describieron a lo largo del seguimiento presentaron una frecuencia diferente, siendo de más a menos frecuentes: espasmos epilépticos en un 75% de pacientes, crisis mioclónicas en un 50%, crisis tónicas, mioclonías masivas y ausencias atípicas en un 42%, crisis atónicas, estado de mal epiléptico de ausencias atípicas, ausencias mioclónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales con generalización secundaria en un 17%, y estado de mal mioclónico y crisis parciales en un 8% de casos. Por tanto, las crisis parciales no han sido las más registradas en nuestra población. De todas formas, es posible que esta diferencia tan importante sea debida en parte a que al Servicio de Neuropsiquiatría Infantil de Verona llegan los pacientes con tipos de crisis epilépticas y cuadros epilépticos más severos, y por tanto los casos con crisis parciales es posible que se hayan podido tratar adecuadamente en los hospitales de la zona más pequeños.

Nosotros coincidiríamos más por tanto con la descripción de Arya et al., 2011, que indican que los espasmos infantiles son el tipo de crisis más importante en niños con S. Down, con una edad de inicio de las crisis entre 6 y 8 meses de edad (rango entre 4-18 meses) (Eisermann et al., 2003; Goldberg-Stern et al., 2001; Silva et al., 1996). Además, cuando se asocian otros tipos de crisis, no suelen ser sugestivas de una encefalopatía epiléptica sintomática, sino más a una epilepsia generalizada idiopática relacionada con la edad, que se resuelve en unos meses o años (Silva et al., 1996). En nuestros casos la edad de inicio de las crisis estuvo entre los 5 y 10 meses, y el caso con un inicio posterior no presentó espasmos epilépticos.

Goldberg-Stern et al., 2001; Silva et al., 1996 han registrado en pacientes con espasmos epilépticos y S. Down, crisis focales, mioclónicas, CGTC y crisis atónicas.

En una revisión de Ferlazzo et al., 2009 citado en el artículo de Arya et al., 2011, vieron que en 13 pacientes diagnosticados de síndrome de Lennox-Gastaut, en ningún caso había estado precedente de un síndrome de West. Registraron una marcada predominancia de crisis reflejas desencadenadas por un estímulo sensitivo inesperado, y

precedieron o acompañaron el fenotipo de Síndrome de Lennox-Gastaut. Los desencadenantes más comunes de las crisis fueron ruido, tocar al paciente, contacto de agua en la cara, contacto de un vaso con la boca, emociones o subir escaleras. Los tipos de crisis reflejas fueron tónicas, ausencias atípicas, mioclónicas, CGTC y drop attacks. Las crisis reflejas parece ser que según algunos autores son comunes en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y S. Down, pero también se pueden ver en el S. Down per se, sin embargo nosotros no registramos crisis reflejas en ninguno de nuestros pacientes, y tampoco las refirieron Kumada et al., 2005 en su serie de 19 pacientes con S. Down.

Características del trazado EEG

Hay investigadores que han descrito la hipsarritmia clásica como el patrón EEG más común en los espasmos infantiles en el S. Down (Eisermann et al., 2003), aunque también se han documentado paroxismos focales, variantes de la hipsarritmia, patrón de brote-supresión y hemi-hipsarritmia en ausencia de un correlato estructural (Goldberg-Stern et al., 2001).

En nuestros casos la actividad de fondo, se muestra alterada en los primeros estudios EEG en todos los pacientes, sobre todo en los casos en los que el cuadro epiléptico comenzó con espasmos epilépticos, y en un paciente, que aunque comenzó con crisis mioclónicas y atónicas se describe el cuadro como de tipo Lennox-Gastaut. En los pacientes en los que tenemos descrita la actividad EEG durante el sueño, se indica un incremento de las anomalías epileptiformes durante el mismo. Se observa también que la actividad de fondo se llega a normalizar en los casos con buena respuesta al tratamiento de los que tenemos este dato. En cuanto a los tipos de trazados EEG intercríticos que se registraron en nuestros pacientes a lo largo de su seguimiento, de más a menos frecuente fueron: trazado el de punta-onda generalizada degradada irregular, que se observó en un 54% de los pacientes, las anomalías focales o multifocales que orientaban a una alteración orgánica se registraron en un 45% de casos, la Hipsarritmia o las alteraciones focales o multifocales que orientaban a una alteración funcional se registraron en un 27% de casos, y las anomalías focales con generalización secundaria se registraron en un 9% de casos. Por tanto, aunque los espasmos epilépticos fueron las crisis más prevalentes, no siempre se registraba un trazado de verdadera hipsarritmia, sino que en muchos casos se observaba un trazado de punta-onda generalizada degradada irregular, y en nuestra casuística, los sujetos con espasmos e

hipsarrítmia que no respondieron al primer ciclo de ACTH, tuvieron invariablemente una evolución desfavorable, con persistencia de los espasmos, crisis tónicas y EEG simil-hipsarrítmico durante el seguimiento.

S. CROMOSOMA 20 EN ANILLO

Edad de inicio de las crisis

La edad de inicio de la primera manifestación crítica en nuestras pacientes, estuvo entre los 4 años y 6 meses y los 9 años y 10 meses, con una edad media de inicio de unos 7 años y medio. Este dato coincide bastante con lo publicado en literatura, ya que Jacobs et al., 2008 indicaban un inicio de las crisis entre los 3 y los 5 años de vida, con una edad media de inicio de las crisis de 5'3 años, iniciándose las crisis en la mayoría de casos antes de los 10 años.

A nosotros nos pareció importante señalar también el análisis de la edad de identificación del primer estado de mal epiléptico no convulsivo, ya que es muy frecuente en este síndrome, y de hecho se identificó en todas las pacientes de nuestra muestra, pero no encontramos que se hiciera mención en literatura a la edad de inicio o de identificación del estado de mal epiléptico no convulsivo. En nuestras pacientes la edad de aparición del estado de mal epiléptico no convulsivo estuvo entre los 8 años y los 16 años y 2 meses, con una media de 11 años, aunque cabe destacar que en 3 casos el inicio fue en torno a los 9 años.

Tipos de crisis epilépticas

La epilepsia es frecuentemente el primer signo del síndrome del cromosoma 20 en anillo, apareciendo las crisis generalmente en niños sin características dismórficas, y con un desarrollo psicomotor normal o un retraso mental moderado, lo cual coincide con lo encontrado en nuestra muestra. El nivel de mosaicismo parece no estar relacionado con la severidad del cuadro, como se sugirió previamente (Nishiwaki et al., 2005). Un cuadro clínico muy similar se encontró en una de nuestras pacientes con un cariotipo del 100% r(20), y en seis con mosaicismo, lo que sugiere que deben haber otros factores desencadenantes de este tipo peculiar de epilepsia. Nishiwaki et al., 2005 también describieron una correlación inversa entre la ratio de r(20) y la edad de inicio

de las crisis, pero en nuestra muestra no parece tan evidente esta relación. Lo que sí resulta congruente con el citado artículo, es que referían que la respuesta a la medicación no se correlacionaba con el ratio de r(20), lo cual se observó también en nuestras pacientes.

A diferencia de otras alteraciones cromosómicas incluidas en nuestro estudio, en el S. r20 vimos un cuadro bastante homogéneo, con crisis similares en la misma paciente y entre las diversas pacientes, y en la literatura también se describen crisis muy similares en todos los pacientes. Las crisis epilépticas de inicio fueron catalogadas en un 86% de casos como similares a ausencias atípicas, y digo similares, porque el comportamiento era similar a las ausencias atípicas, pero con un trazado EEG diferente al que se suele registrar en las ausencias atípicas. Hay autores que han descrito los estados de mal epiléptico no convulsivo como estado de mal epiléptico de ausencias o de crisis parciales complejas (Inoue et al., 1997), y realmente quizás sean desde el punto de vista semiológico como una mezcla, pero nosotros decidimos clasificarlas como ausencias atípicas teniendo en cuenta esta peculiaridad. También se describieron al inicio crisis de tipo parcial, que por el trazado EEG parecían de origen bifrontal, de tipo parcial con difusión secundaria de las anomalías epileptiformes, pero sin llegar a hacer una CTCG secundaria.

La evolución de las crisis epilépticas fue algo diferente en cada caso, pero se puede destacar que, todas las pacientes sufrieron uno o varios estados de mal epiléptico de ausencias atípicas, y todas presentaron a lo largo de su evolución crisis que por el trazado EEG orientaban a un origen parcial posiblemente bifrontal. Ya Inoue et al en 1997 enfatizaron que la severidad de la epilepsia incluye episodios frecuentes de estado de mal epiléptico no convulsivo de alta frecuencia.

En nuestras pacientes los síntomas más comunes en las crisis que se producían durante la vigilia se caracterizaban por detención de la actividad motora, mirada fija, expresión de miedo, automatismos orales y/o gestuales, que se asociaban frecuentemente con un componente tónico y afasia, que persistían durante un tiempo variable. En las crisis durante el sueño, los síntomas de presentación eran arousal súbito, movimientos para levantar la cabeza del plano horizontal, mirada fija de miedo, movimiento de pedaleo y detención del habla. Poco después de la aparición de las crisis, como las crisis llegaban a ser muy frecuentes y resistentes al tratamiento, en unos pocos meses todas las pacientes presentaban deterioro mental progresivo, que se caracterizaba por confusión, afasia con implicación principalmente de las funciones ejecutivas y del lenguaje

expresivo, alteraciones del comportamiento con períodos de apatía interrumpidos por períodos de hiperactividad, y algunas alteraciones del comportamiento, coincidiendo con la aparición de estados de ausencias atípicas de larga duración. La sensación de miedo de nueva aparición, que surgía concomitantemente con las crisis, así como las alucinaciones terroríficas que describían otros pacientes (Canevini et al., 1998; Macleod et al., 2005; Ville et al., 2006) deberían ser consideradas como parte de los síntomas críticos. Estas características de las crisis coincidían en gran medida con las descripciones de las crisis realizadas por otros autores como Inoue et al., 1997, Conlin et al., 2011, Serrano-Castro 2002, Vignoli et al., 2009, Ville et al., 2006 o Nishiwaki et al., 2005.

Características del trazado EEG

Son raras las publicaciones dedicadas al análisis Vídeo-EEG poligráfico (Petit et al., 1999), o incluso a la sola documentación EEG de los eventos críticos (Inoue et al., 1997; Canevini et al., 1998; Kobayashi et al., 1998; Augustijn et al., 2001). Hay hallazgos EEG peculiares descritos por algunos autores (Inoue et al., 1997; Canevini et al., 1998; Kobayashi et al., 1998; Conlin et al., 2011; Zou et al., 2006; Vignoli et al., 2009; Ville et al., 2006; Nishiwaki et al., 2005).

Inoue et al., 1997 por ejemplo describió durante las crisis un patrón de ondas lentas hipervoltadas durante un período prolongado, con algunas puntas ocasionales, que a veces orientaban hacia una región unilateral, frecuentemente frontal, pero fácilmente se volvían bilaterales. La frecuencia cambiaba, y los complejos de punta y onda jamás fueron la característica predominante en el EEG. Durante los estados de mal epiléptico no convulsivos describieron ondas lentas hipervoltadas con puntas ocasionales. En nuestras pacientes el patrón eléctrico de las crisis aisladas se caracteriza por el inicio brusco de una actividad EEG rápida bilateral, de bajo voltaje, predominante sobre las regiones frontales, esta actividad se seguía de puntas bilaterales, y después ondas lentas de morfología aguda subcontinuas sobre las regiones frontales, con una duración variable, en correspondencia con un periodo de afasia, y era un patrón EEG que se repetía de manera bastante similar en todas las pacientes.

Durante el estado de mal epiléptico el trazado EEG en nuestras pacientes se caracterizaba por una actividad delta continua difusa, con predominio bifrontal durante la vigilia y el sueño, con algunos elementos de punta asociados, pero que no era lo más

predominante. En el periodo intercrítico, el EEG mostró la persistencia de “anomalías” frontales en todos los pacientes, muchas veces en forma de ondas theta angulares.

Una característica de la actividad de fondo que se cumple en todas las pacientes incluidas en nuestro estudio es que en los periodos intercríticos la actividad de fondo muestra características normales, con una buena diferenciación topográfica y buena reactividad, lo cual también coincide con las descripciones de otros autores (Inoue et al., 1997; Conlin et al., 2011; Zou et al., 2006; Vignoli et al., 2009; Ville et al., 2006; Nishiwaki et al., 2005)

Nosotros hipotizamos que este síndrome epiléptico quizás podría ser focal más que generalizado, como sugirió previamente Ville et al (2006). Los elementos a favor de esta hipótesis son:

- 1) Se han descrito alucinaciones críticas terrificantes, junto con psicosis crítica (Adachi et al., 2000; La-Vega Talbot et al., 2006), en crisis del lóbulo frontal y orbitofrontales (Fornazzari et al., 1992).
- 2) El miedo crítico como un posible síntoma de las crisis del lóbulo frontal que implican el sistema límbico han sido descritas por Munari et al. (2001).
- 3) Los estados de mal epiléptico de larga duración se caracterizan por una actividad paroxística persistente de predominio bifrontal.
- 4) La actividad rápida crítica bilateral en el inicio de la crisis se observa más frecuentemente en crisis del lóbulo frontal.
- 5) Las anomalías EEG intercríticas predominan en el lóbulo frontal en todos los pacientes.
- 6) Las alteraciones cognitivas parecen centrarse en disfunciones frontales en nuestros pacientes.

Es probable que este deterioro mental selectivo fuera debido a los estados de mal epiléptico recurrentes, que podrían haber sido responsables de los problemas cognitivos posteriores. Todos los elementos descritos previamente están de acuerdo con la hipótesis de la implicación de las redes neuronales del lóbulo frontal, más que un área epileptogénica cortical de localización frontal. Esto no entra en conflicto con el origen genético de la epilepsia, como sugería Ville et al. (2006). En particular, muchas de las epilepsias focales con una base genética, como la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autonómica dominante (Combi et al., 2004) o la “epilepsia focal idiopática benigna” (Dalla Bernardina et al., 2002), son de hecho lóbares más que estrictamente focales en su origen.

El conjunto de las características electroclínicas apoyan fuertemente la hipótesis de la implicación de las redes entre los lóbulos frontales y los ganglios de la base. El comportamiento apático, junto con el mutismo, podrían estar relacionados con la descrita disfunción de la dopamina estriatal en pacientes con epilepsia asociada al r(20) (Biraben et al., 2004). Es bien conocido en otras enfermedades (Cambonie et al., 2000; Nagaratnam et al., 2004), así como en estudios de anatomía funcional (Herrero et al., 2002), que las lesiones de los ganglios de la base pueden provocar la aparición de un cuadro clínico de mutismo y apatía similar al encontrado en nuestros pacientes, en la fase más activa de la epilepsia. En un estudio realizado por Bouilleret et al., 2005, mediante la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET), demostraron una disminución bilateral y simétrica en la captación de 18F-fluoro-L-DOPA en los ganglios basales (el 18F-fluoro-L-DOPA es un radiotrazador que permite medidas de la función dopaminérgica presináptica) en epilepsias generalizadas (analizaron pacientes con r(20) y pacientes con epilepsia generalizada “absence-like”), y un descenso unilateral en pacientes con crisis parciales, que se produce ipsilateral al hemisferio de origen de las crisis, confirmando la implicación de los ganglios basales en pacientes con r(20), pero no sólo de manera específica en este síndrome. Muchos estudios de imagen funcional previos han demostrado la implicación del tálamo y los ganglios basales en epilepsia. Usualmente, esta implicación es considerada como el reflejo de la expansión de las crisis a las estructuras subcorticales.

Según indica el equipo de Alpman et al., 2005, aunque la delección de todo el brazo corto (p11-pter) del cromosoma 20 no causa epilepsia, la delección terminal del brazo largo implicando la región 20q13, resulta en epilepsia. Estos hallazgos sugieren que algunos genes encontrados en q13-qter podrían ser responsables de la epilepsia. Dos síndromes epilépticos (epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, y convulsiones neonatales benignas) han sido adscritos a un gen localizado en esta región. En concreto, hay un predominio de crisis nocturnas sutiles del lóbulo frontal, en pacientes con r(20), y el gen para el síndrome de la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autonómica dominante ha sido mapeado en el cromosoma 20q13.2-q13.3 (Augustijn et al. 2001)

S. INVERSIÓN-DUPLICACIÓN DEL CROMOSOMA 15

Edad de inicio de las crisis

En las descripciones encontradas en la literatura la epilepsia muestra un inicio variable, entre los 6 meses y los 9 años (Battaglia 2008). En 25 sujetos en los que se describió la edad de inicio de las crisis en diversas publicaciones (Grammatico et al., 1994; Kobajashi et al., 1994; Bingham et al., 1996; Flejter et al., 1996; Battaglia et al., 1997; Cabrera et al., 1998; Gorla et al., 1998; Webb et al., 1998; Agulia et al., 1999; Buoni et al., 2000; Takeda et al., 2000; Borgatti et al., 2001; Chifari et al., 2002), la edad de inicio de las crisis estuvo en el primer año de vida en un 40% de pacientes, entre el cuarto y el décimo año de vida en un 48%, y entre los diecinueve y los veintidós años de vida en el 16% de casos. Por tanto, el inicio en el primer año de vida parece ser bastante frecuente. En nuestros casos de todas formas, todos los pacientes tuvieron un inicio de las crisis en el primer año de vida, incluso en el período neonatal. Esta diferencia quizás se deba por una parte a que es un servicio al que habitualmente no se derivan adultos, y quizás a que es un centro de referencia para casos de epilepsia compleja y al tipo de estudios Vídeo-EEG que permiten un diagnóstico más precoz en muchas ocasiones, ya que suelen ser más prolongados de lo habitual y a poder ser con vigilia y sueño.

Tipos de crisis epilépticas

Las crisis epilépticas son un hallazgo frecuente en los sujetos con S. Inv-Dup (15). Webb (1994) describió 29 casos clínicos con crisis en una revisión de 91 casos de inv-dup (15) de la literatura. Buoni et al. (2000) describieron 52 casos de un análisis de 113 casos que revisaron de la literatura.

La epilepsia se puede presentar en forma de espasmos infantiles asociados con un trazado EEG de hipsarritmia (Battaglia 2008), crisis parciales complejas, crisis mioclónicas, epilepsia generalizada idiopática, síndrome de Lennox-Gastaut o síndrome de Lennox-Gastaut like (Battaglia, 2005). En este último caso, se trata de una forma de pronóstico severo, con crisis tónicas, atónicas (con crisis de caídas al suelo o caída de la cabeza), tónico-clónicas y ausencias atípicas con un inicio entre los 4 y los 8 años de edad. Se han descrito también crisis mioclónicas, parciales complejas y ausencias mioclónicas reflejas (Battaglia, 2005; Elia et al., 1998)

Nosotros coincidimos con la literatura en que las crisis más frecuentes al inicio del cuadro epiléptico en nuestras pacientes fueron los espasmos epilépticos, seguidos por las crisis tónicas y las crisis a mínima o pequeños espasmos. Los espasmos que registramos fueron más o menos aislados o en serie, que a veces se reconocían bien, pero que en muchas ocasiones se mostraban en forma más sutil, como una detención de la actividad que estaban realizando, una mirada fija fugaz, desviación de la mirada fugaz o parpadeo. También a lo largo del seguimiento de nuestros casos se describieron crisis muy diversas identificándose de mayor a menor frecuencia los espasmos epilépticos en un 86% de casos, las crisis tónicas y las crisis a mínima en un 71%, las crisis atónicas y las ausencias atípicas en un 43%, las crisis mioclónicas y las crisis parciales en un 29%, y el estado de mal epiléptico de ausencias atípicas, el estado de mal epiléptico focal, las mioclonías masivas y las crisis tónico-clónicas generalizadas en un 14%.

La epilepsia es significativamente variable incluso en su gravedad: puede de hecho manifestarse en forma relativamente benigna y bien controlada por el tratamiento farmacológico (Chifari et al 2002; Buoni et al. 2000), o en forma particularmente grave y fármaco-resistente (Webb et al. 1998; Borgatti et al. 2001). Según algunos autores (Robinson 1993; Battaglia et al., 1997; Borgatti et al., 2001; Chiffari et al., 2002), la aparición de la epilepsia y su gravedad podrían estar relacionados con los casos en los que la alteración cromosómica implica la región crítica para PWS-AS. De todas formas nosotros no podemos hacer esta valoración porque no tenemos un estudio genético tan preciso en nuestros casos, y el patrón electro-clínico que observamos nosotros no presenta ningún elemento en común con el observado en el S. Angelman, siendo bastante diferente tanto en la edad de inicio como en la evolución. Según Valente et al., (2006), el fenotipo electro-clínico, la edad de inicio y la evolución de los diversos tipos de epilepsia referidos en las pocas contribuciones descritas en la literatura hasta el momento, están mal definidos y dishomogéneos.

La evolución de las crisis en nuestros casos sólo fue benigna en uno, en el que las crisis desaparecieron tras el tratamiento con ACTH. En dos casos el cuadro EEG evolucionó al típico de un síndrome de Lennox-Gastaut. En el resto se desarrollaron diversos tipos de crisis ya indicadas previamente

Características del trazado EEG

El EEG se ha definido con detalle en pocos trabajos. Battaglia et al. (1997) describieron las características del EEG en cuatro pacientes a los que se les hizo estudios de Vídeo-EEG de vigilia y sueño seriados, y vieron como características comunes: 1) Una actividad de fondo lenta; 2) Ausencia o muy escasos ritmos fisiológicos que se observan habitualmente en regiones posteriores del cerebro; 3) anomalías epileptiformes multifocales con predominancia hemisférica variable que se podían registrar durante el sueño; 4) Frecuentes paroxismos generalizados hipervoltados durante 2-20 segundos, caracterizados por complejos de punta u onda aguda/onda lenta, en muchos casos acompañados de ausencias atípicas; 5) Brotes frecuentes de ritmos rápidos generalizados durante el sueño de ondas lentas, acompañados de taquipnea y/o desviación de los ojos hacia arriba o con mirada fija; 6) Alteración de la estructura habitual de sueño. En la experiencia de Elia et al., (2006), vieron también una gran variabilidad en el tipo de epilepsia, y describieron también un caso de epilepsia benigna con puntas centro-temporales en el trazado EEG intercrítico y buena evolución (Gobbi et al., 2002). Otros hallazgos en el EEG descritos en literatura incluyen paroxismos generalizados de punta seguida de onda lenta rítmicos, a unos 3'5-4 Hz, con una duración de 4-6 segundos (Chiffari et al., 2002)

En nuestros casos la actividad de fondo se mostró escasamente organizada en 4 de los 7 pacientes. En dos casos, con inicio particularmente precoz de las manifestaciones críticas (20 y 45 días), el EEG intercrítico no presentó alteraciones valorables, salvo en los momentos intercríticos en los trazados en los que además se registraron crisis.

La fotoestimulación luminosa independiente no provocó cambios significativos en ningún caso.

Se identificó en los trazados EEG intercríticos de 6 de los 7 casos, una actividad rápida inhabitual, que se describe como difusa, aunque en casi todos los casos se especifica de predominio en regiones anteriores o centrales de los dos hemisferios, ésta se mostró bastante estable y característica durante todo el tiempo del seguimiento. En dos de los sujetos, tenemos descrita la presencia de la actividad rápida inhabitual ya con 4 meses y 11 meses de vida respectivamente. En muchos casos al inicio se identificaban como en posible relación con un efecto farmacológico, pero al ver la persistencia a lo largo del seguimiento ya se identificaba como una actividad inhabitual propia de la actividad

eléctrica cerebral. Esta actividad rápida podría ser de particular importancia a la hora de orientar el diagnóstico.

En todos los casos con persistencia de las crisis en el tiempo, se observó en el período intercrítico la aparición de paroxismos multifocales y de paroxismos difusos más o menos frecuentes a partir de los 18/24 meses de vida.

LISENCEFALIA Y SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

Edad de inicio de las crisis

Las crisis están presentes en casi la totalidad de los niños con lisencefalia tipo I (clásica), y varios autores coinciden en que el inicio de las crisis se produce en edad temprana (Pancoast et al., 2005, Spalice et al., 2009, Flores-Dinorin 1999). Verrotti et al., 2010 sitúan el inicio de las crisis entre los 6-12 primeros meses de vida. De Wit et al., 2011 en un estudio de seguimiento de la evolución a largo plazo de 24 pacientes con lisencefalia tipo I refieren que todos los pacientes presentaban epilepsia intratable, con una edad de inicio entre pocos días de vida hasta los 2 años (media de 6 meses). Cinco pacientes iniciaron con crisis neonatales, 17 con espasmos infantiles, y dos con epilepsia multifocal. No vieron una correlación entre la edad de inicio de las crisis y la supervivencia, que ellos relacionaron más con el grado de severidad de las alteraciones radiológicas

En nuestros pacientes la edad de inicio de las crisis se produjo en todos los casos en el primer año de vida, salvo en una paciente que tuvo el inicio de las crisis a los 3 años de edad, y coincide con el caso en el que la alteración cromosómica era una mutación. El inicio más precoz fue en una paciente, que tuvo un inicio de las crisis en período neonatal, a los 4 días de vida, que fue el caso diagnosticado de S. Smith-Magenis. La edad media de aparición de las crisis fue de unos 3 meses (entre 4 días de vida y 7 meses), si no contamos el caso que tuvo el inicio con 36 meses de edad.

Tipos de crisis epilépticas

La epilepsia (incluyendo los espasmos infantiles) es muy común, y puede ser intratable. Los pacientes con lisencefalia frecuentemente presentan epilepsia y retraso mental, condiciones frecuentemente asociadas con un defecto de neuronas inhibitoras (Pancoast

et al., 2005). Hay una alta prevalencia de espasmos infantiles (80%), con o sin un patrón EEG de hipsarritmia típica. También se han observado múltiples tipos de crisis, incluyendo crisis focales, crisis tónicas, ausencias atípicas y crisis atónicas (Spalice et al., 2009). Flores-Dinorin 1999 observó sobre todo espasmos infantiles y crisis mioclónicas. Matarese et al., 2009, describieron un caso de Síndrome de Miller-Dieker que inició con crisis sugestivas de crisis parciales complejas a la edad de 3 meses, y crisis sugestivas de espasmos infantiles en serie a la edad de 6 meses con un EEG con frecuentes puntas multifocales independientes y ondas agudas, que sugerían una probable evolución a una hipsarritmia. Verrrotti et al., 2010 señalan que en una primera fase entre los 6 y 12 primeros meses de vida se dan sobre todo crisis de tipo espasmos y crisis akinéticas-mioclónicas con un EEG alterado (no indican más detalles del EEG), y que posteriormente los niños desarrollan un síndrome epiléptico complejo que incluyen crisis de ausencias atípicas, drop attacks, crisis mioclónicas, parciales complejas, tónicas y atónicas.

En nuestros pacientes llama la atención, que en 4 de los 7 pacientes las crisis iniciales tenían como elemento llamativo en la descripción la apnea y/o cianosis, que no parece estar descrito como especialmente frecuente en los casos expuestos en la literatura. Sin embargo sí que coincidimos en que las crisis de tipo espasmos fueron bastante frecuentes al inicio, que se describieron en el 29% de casos, y luego se describieron hasta en un 71% de pacientes a lo largo de su evolución. Las crisis tónicas que también están descritas en la literatura, en nuestros pacientes fueron las más frecuentes al inicio del cuadro epiléptico, afectando a un 57% de casos. Durante la evolución, se observó la combinación de diversos tipos de crisis, y no se observó remisión de las mismas con diversas edades en la última visita registrada a pesar de los tratamientos. Los espasmos epilépticos fueron el tipo de crisis más prevalentes, observándose en un 71%, seguido de las crisis parciales y las crisis tónicas en un 57%, las crisis generalizadas tónico-clónicas, las crisis mioclónicas, las mioclonías masivas y el estado de mal epiléptico de ausencias atípicas se describieron en un 29% de pacientes, y en un 14% de casos se observaron crisis parciales con generalización secundaria, ausencias con punta-onda a 3 c/s, ausencias atípicas, ausencias mioclónicas y crisis con la fiebre.

Hemos encontrado sólo 3 publicaciones en las que se haga referencia al tipo de crisis epilépticas en los pacientes diagnosticados de S. Smith-Magenis (Goldman et al., 2006; Hino-Fukuyo et al., 2009 y Roccella et al., 1999). En dos de ellos se ha hecho referencia a los espasmos epilépticos, aunque parece ser que sólo hay dos casos en la literatura en la

que se han descrito espasmos epilépticos. En nuestro paciente también se registraron espasmos epilépticos, por lo que sería un tercer caso. De hecho, nuestro paciente tuvo una evolución en cuanto a las crisis similar a la de los pacientes diagnosticados de lisencefalia, a pesar de no presentar las mismas alteraciones cromosómicas ni estructurales en los estudios de neuroimagen.

Características del trazado EEG

En algunos artículos se ha descrito un patrón de hiparritmia asociado a los espasmos epilépticos (Verroti et al., 2010). De Wit et al., 2011 describieron una actividad rápida generalizada típica de gran amplitud y/o complejos de punta y onda lenta de gran amplitud en casi todos los casos, y también señaló que ningún paciente presentó un EEG descrito como normal. Spalice et al., 2009 también señalaron los ritmos rápidos difusos de gran amplitud como peculiares en la lisencefalia.

La actividad de fondo en nuestros pacientes se mostró muy alterada y escasamente organizada en todos los pacientes. Lo que más llama la atención es la descripción en 5 de los 7 casos de una actividad rápida inhabitual, que se describe como una actividad α -like o simil arceaux, monomorfa, sinusoidal, en secuencias largas, de medio-alto voltaje, con una frecuencia de entre 14 y 20 c/s, escasamente reactiva a la apertura-cierre de ojos u otros estímulos, y con una distribución que en algunos casos se describe como difusa, y en otros con un predominio en regiones centro-temporales, fronto-centro-temporales o en regiones rolándicas bilaterales, coincidiendo la descripción de estos ritmos rápidos con lo descrito por otros autores mencionados previamente. En uno de nuestros casos en el estudio EEG refieren que esta actividad rápida no se modifica tampoco durante el sueño. Esta actividad rápida inhabitual la llegamos a registrar en nuestros pacientes en edades muy tempranas, siendo la descripción más precoz a los 2 meses de vida, como ya fue señalado por Dalla Bernardina et al., 1996.

Durante el seguimiento de nuestros pacientes las alteraciones EEG intercríticas que se registraron fueron de más a menos prevalentes: la actividad rápida inhabitual descrita previamente y los paroxismos de punta-onda generalizada degradada irregular, que aparecieron en un 83%, seguido por las anomalías epileptiformes focales o multifocales que orientaban a una alteración orgánica, en un 67%, la hiparritmia en un 5% de casos, y las anomalías paroxísticas focales o multifocales que orientaban a una alteración funcional y las anomalías focales con generalización secundaria se registraron en un

33%. No hemos encontrado artículos en los que precisasen estos diversos tipos de alteraciones EEG intercríticas.

En nuestro caso del síndrome de Smith-Magenis las alteraciones EEG intercríticas fueron bastante polimorfas, aunque predominaron las alteraciones de tipo generalizado, al igual que se registró en el artículo de Goldman et al., 2006, en el que los patrones epileptiformes generalizados fueron los que más se describieron.

CASOS AISLADOS

Edad de inicio de las crisis

La edad media de inicio de las crisis en este grupo heterogéneo estuvo en los 31 meses, con un rango entre 1 día de vida y 13 años y 10 meses. Lo que sí que se puede señalar es que la mayoría de pacientes tuvieron un inicio de las crisis en el primer año de vida, en concreto un 52% de casos, y un 20% de casos entre el primero y segundo años de vida, y los restantes 12 pacientes (28%) tuvieron un inicio más variado entre el tercer año y los 13 años de vida.

No hay muchos artículos en los que analicen las características de la epilepsia en un conjunto de pacientes con alteraciones cromosómicas diversas similares a nuestro estudio, pero en el artículo de Kumada et al., 2005 exponen 15 pacientes con alteraciones cromosómicas diversas y epilepsia, y las edades de inicio de las crisis estaban en todos los casos dentro de los dos primeros años de vida, por lo que coincidimos en este resultado. En el artículo de Yamanouchi et al., 2005 presentaban también 6 pacientes con alteraciones cromosómicas variadas, pero la edad de inicio de las crisis en estos casos variaban más entre el período neonatal y los 4 años de vida.

Tipos de crisis epilépticas

Los tipos de crisis epilépticas también fueron heterogéneos, pero llama la atención que un 64% de pacientes presentaron crisis parciales. Este dato también coincide con el obtenido por Kumada et al., 2005, que de los 15 pacientes con alteraciones cromosómicas diversas, 11 de ellos los clasificó como epilepsia focal, es decir, un 73% de sus pacientes, mientras que los otros 4 pacientes tenían crisis muy variadas por lo que denominó su epilepsia como “inclasificable”. Entre nuestros pacientes también se

podría destacar que un 29% presentaron crisis con la fiebre, dato que quizás sería interesante de estudiar en el futuro, ya que, como hemos visto, en los otros grupos de alteraciones cromosómicas las crisis con la fiebre no eran frecuentes salvo en el S. Angelman, y dado que las crisis febriles en niños son una causa de consulta frecuente, podría ser útil el llegar a determinar en qué tipos de alteraciones cromosómicas nos podemos esperar las crisis febriles y en cuáles no. El resto de tipos de crisis epilépticas fueron variadas, aunque podemos señalar algunos tipos, como que un 27% presentaron crisis tónicas, un 24% presentaron crisis tónico-clónicas generalizadas, un 22% presentaron crisis parciales con generalización secundaria y un 20% presentaron espasmos epilépticos. El resto de tipos de crisis fueron menos frecuentes, y ninguno presentó crisis de ausencias típicas con paroxismos de punta-onda a 3 c/s.

Características del trazado EEG

Las anomalías epileptiformes más descritas en los trazados EEG intercríticos fueron las alteraciones focales o multifocales que orientaban a una etiología funcional (51%), seguidas de los paroxismos de punta-onda generalizada degradada irregular (37%) y las alteraciones focales o multifocales que orientaban a una etiología orgánica (35%), seguido de la actividad rápida inhabitual que se describió en un 35% de casos. Previamente a analizar las alteraciones focales y multifocales juntas se analizaron por separado, y predominaban las alteraciones focales que orientaban a una etiología funcional. En este aspecto volvemos a coincidir con Kumada et al., 2005, ya que ellos registraron principalmente alteraciones focales en 7 de sus 15 pacientes (47%), aunque no hacían distinción de si sugerían más una etiología funcional u orgánica.

Sería muy interesante en un futuro, dado que tenemos clasificados los pacientes que presentaron anomalías epileptiformes que orientaban a una posible etiología funcional, investigar si hay más pacientes con estas alteraciones cromosómicas y con anomalías epileptiformes también que hicieran sospechar una etiología funcional, ya que hay muchos niños que presentan este tipo de anomalías epileptiformes y es muy probable que no se sospeche una alteración cromosómica de entrada, y se podría orientar quizás mejor el tipo de estudio genético más adecuado en esos niños.

La actividad rápida inhabitual también la presentaban un 35% de casos, y hemos visto que en los otros grupos más numerosos de alteraciones cromosómicas sólo era característico en el S. Inv-dup 15 y en la lisencefalia, por lo que es una característica

que no parece estar presente en muchas alteraciones cromosómicas de las más frecuentes, sin embargo, en mi experiencia personal, hay muchos niños que acuden a Urgencias o a Neuropediatría con una posible primera crisis epiléptica, y al hacer el estudio Vídeo-EEG nos encontramos con una actividad rápida inhabitual, que hasta ahora no se le ha dado una valoración patológica, pero quizás si seguimos a esos niños y hacemos un análisis detallado del cuadro neurológico en conjunto, comparándolo con los pacientes del presente estudio, podríamos orientar algunas etiologías cromosómicas, o se podrían plantear investigaciones para averiguar de dónde podrían proceder esos ritmos rápidos, y por qué aparecen en unos pacientes epilépticos y en otros no.

COMPARACIONES ENTRE LOS DIVERSOS GRUPOS DE ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Edad de inicio de las crisis

La edad de inicio de las crisis, como dijimos previamente, es un dato especialmente importante para los Pediatras en la práctica clínica, ya que muchos síndromes epilépticos tienen una edad más probable de inicio de las crisis, lo cual orienta bastante para el diagnóstico, el tratamiento más adecuado e intuir la posible evolución.

En el conjunto de nuestra población vimos que la mayoría de pacientes, en concreto 59 de los 100 pacientes con el dato de la edad de inicio, tuvieron un inicio de las crisis en el primer año de vida, 24 de los 100 pacientes tuvieron el inicio de las crisis entre el 1º y el 4º años de vida, aunque la mayoría de ellos tuvieron el inicio en el 2º año de vida, y 18 iniciaron las crisis entre los 4 y 14 años de vida. Por tanto, según nuestros datos, los pacientes con alteraciones cromosómicas que llegan a desarrollar crisis epilépticas suelen hacerlo en los dos primeros años de vida en un 76%, y sobre todo en el primero. Además, analizando la edad media de aparición de las crisis en el conjunto de nuestra población se vio que estuvo en unos 27 meses, con un rango entre el primer día de vida y los 13 años y 10 meses.

Comparando la edad media de inicio de las crisis en los diversos grupos de estudio, llama la atención que mientras, tanto la media total de nuestra población como la media de todos los grupos se encuentra por debajo de los 4 años, la edad media de inicio en el S. r20 está por encima de los 6 años, lo cual puede servirnos especialmente para sospechar el S. r20 en casos en los que el inicio de la epilepsia es más tardío. También

vimos que los casos con inicio más precoz en nuestra población fueron los pacientes diagnosticados de S. Inv-Dup 15, Lisencefalia/S. Smith-Magenis y S. Down. Por tanto, según los datos por nosotros obtenidos, un inicio de las crisis en el primer año de vida es mucho más frecuente de lo que habitualmente se ha descrito, incluso en los sujetos afectados de S. Angelman.

Tipos de crisis epilépticas

Mirando las gráficas comparativas de los tipos de crisis epilépticas llama la atención que algunos tipos de crisis epilépticas no se describen casi en ningún caso de todos los grupos de nuestra población. El tipo de crisis más común en la edad pediátrica y que no vemos en nuestros pacientes son las ausencias con punta-onda a 3 c/s, que sólo se registran en escasos pacientes con lisencefalia/S. Smith-Magenis, y probablemente sólo en alguna ocasión. El estado de mal epiléptico de crisis focales o de crisis generalizadas tónico-clónicas, y las crisis descritas como parciales con generalización secundaria también se registra en muy pocos casos. Otros tipos de crisis se registran en más casos, pero sin que destaquen significativamente en ningún grupo de alteraciones cromosómicas, como las ausencias mioclónicas, las crisis mioclónicas, o las mioclonías masivas.

Hay algunos tipos de crisis en las que claramente podemos destacar que las presentan los pacientes con una alteración cromosómica concreta:

- Las crisis parciales se registran sobre todo en pacientes diagnosticadas de S. r20, teniendo en cuenta la hipótesis de un probable origen bifrontal o lobar frontal, ya que no son las crisis parciales habituales. En los pacientes del grupo de “casos aislados” es el tipo de crisis que se describen con más frecuencia, coincidiendo en este resultado con Kumada et al., 2005 y en la lisencefalia/S. Smith-Magenis también son frecuentes.
- Las crisis tónico-clónicas generalizadas se describen en pocos pacientes en general en todos los grupos, siendo bastante homogéneo.
- Las ausencias atípicas es otro tipo de crisis que también se presentan claramente con más frecuencia en algunas alteraciones cromosómicas, en concreto en el S. r20 y el S. Angelman, seguidas por el S. Down y la Lisencefalia/S. Smith-Magenis.
- Los espasmos epilépticos llama la atención que no se registraron en ningún caso con diagnóstico de S. Angelman ni de S. r20, lo cual puede ayudar en el diagnóstico

diferencial, mientras que fueron muy prevalentes en el S. Inv-Dup 15, el S. Down y la lisencefalia/S. Smith-Magenis.

- El estado de mal mioclónico fue descrito casi exclusivamente en los pacientes diagnosticados de S. Angelman, y sólo algún caso aislado de S. Down y del grupo de casos aislados, y no se describió en los pacientes diagnosticados de S. r20, lisencefalia/S. Smith-Magenis, ni S. Inv-Dup 15.
- El estado de mal epiléptico de ausencias atípicas se diagnosticó también con un claro predominio en el S. r20.
- Las crisis tónicas fueron descritas sobre todo en casos diagnosticados de Inv-Dup 15 y lisencefalia/S. Smith-Magenis.
- Las crisis atónicas y las crisis a mínima se describieron sobre todo en casos de S. Inv-Dup 15.
- Las crisis a mínima se describieron en un gran porcentaje de los pacientes diagnosticados de S. Inv-Dup 15, y sin embargo fueron muy esporádicamente descritas en el resto de grupos de estudio.
- Las crisis con la fiebre fueron especialmente prevalentes en los casos con S. Angelman y en algunos pacientes del grupo de “casos aislados”, sin embargo no se describieron en ningún caso de pacientes con S. r20 o S. Inv-Dup 15, sólo en un caso de pacientes con S. Down, otro caso en un paciente del grupo de la lisencefalia/S. Smith-Magenis, y en 13 pacientes del grupo de “casos aislados”

En cuanto al tipo de crisis epiléptica descrita al inicio del cuadro epiléptico, vimos que el S. Angelman solía debutar con el diagnóstico del estado de mal epiléptico mioclónico, los pacientes con S. Down y S. Inv-Dup 15 solían debutar con crisis de espasmos, los pacientes con S. r20 con ausencias atípicas, y los pacientes con lisencefalia/S. Smith-Magenis con crisis tónicas, lo cual podría servir para orientar un poco el diagnóstico más probable al inicio del cuadro epiléptico y antes del diagnóstico de la alteración cromosómica.

Características del trazado EEG

Tras el análisis detallado de los trazados EEG intercríticos, vemos algunas características que parecen comunes a todos ellos, y otras que se presentan en unas alteraciones cromosómicas y en otras no, y en las que se presentan lo hacen en

diferentes proporciones, y que orientarían más a un tipo concreto de alteración cromosómica:

- Las alteraciones de PO generalizada degradada irregular y las anomalías epileptiformes focales/multifocales que orientan a una etiología orgánica se registraron en un gran número de pacientes de todos los grupos de alteraciones cromosómicas incluidos en nuestro estudio.
- Llama la atención, ya que es un método de activación habitual en los estudios de EEG, que no se encontró que las crisis o las anomalías epileptiformes fueran fotosensibles en ningún caso, salvo en dos pacientes del grupo de “casos aislados”. Este dato resulta bastante curioso, e incluso podría ser bastante útil ya que la fotoestimulación intermitente se realiza de rutina en los estudio EEG en todos los laboratorios del mundo.
- El trazado de punta-onda continua durante el sueño también es un hallazgo muy infrecuente en nuestra población, y sólo se encontró en 3 pacientes: un caso de inversión duplicación del cromosoma 15, y dos casos del grupo de “casos aislados”, uno diagnosticado de cromosoma 21 en anillo, y otro diagnosticado de S. Prader Willi con delección15q11-13.
- El trazado de punta-onda generalizada a 3 c/seg también es muy inhabitual, y sólo se registró en 1 paciente del grupo de “casos aislados” diagnosticado de S. Pallister Killian.
- En el S.r20 hay dos tipos de trazados EEG que se repiten en todos los pacientes y son característicos, que son: a) las anomalías focales en región bifrontal, que son predominantemente de ondas lentas de predominio theta, con algún componente de punta de baja amplitud, y B) el trazado de punta-onda generalizada degradada irregular, que puede aparecer de manera intercrítica, o sobre todo durante las crisis, y que en realidad más que una punta-onda, el elemento predominante es una actividad delta de mayor amplitud en regiones anteriores, con algún componente de punta de pequeña amplitud asociado, con lo que no es en realidad un verdadero complejo de punta-onda, como ya señalaban Inoue et al., 1997.
- El hallazgo de actividad rápida inhabitual también es más característico de algunas alteraciones cromosómicas, como en la inversión duplicación del cromosoma 15, la lisencefalia/S. Smith-Magenis, o algunas alteraciones del grupo de casos aislados.
- El trazado con anomalías focales que orientaba a una posible etiología funcional predomina en el S. Down y en los “casos aislados”, y en la lisencefalia/S. Smith-

Magenis también se registró, pero no de manera continua en el mismo paciente, sino en algún registró de algún paciente de manera puntual.

- El trazado de Hipsarritmia no lo hemos detectado en ningún caso de S. r20, o S. Angelman, y sin embargo es muy común en la lisencefalia/S. Smith-Magenis, y también se ha descrito en el S. Down en algunos casos del grupo de casos aislados y en un caso de S. Inv-Dup 15.

En general se registran patrones EEG intercríticos diversos en todos los grupos de anomalías cromosómicas en los que hemos dividido nuestra muestra, pero en los grupos de S. Angelman y S. r20 parecen presentar patrones más homogéneos y con menos variaciones.

Comparaciones del cuadro neurológico general

El conjunto del cuadro neurológico también es de vital importancia a la hora de orientar el diagnóstico, ya que el tipo de crisis epilépticas y el trazado EEG siempre se debe encuadrar dentro del cuadro neurológico del paciente. Dado que la presente Tesis se debía centrar en el análisis más detallado de las crisis epilépticas y de los trazados EEG intercríticos, se analizaron únicamente algunos aspectos más relevantes del cuadro neurológico.

Vamos a ir describiendo brevemente los hallazgos comparativos de cada parámetro estudiado.

- Crisis registradas: en este punto se analizaron cuántos de nuestros pacientes tenían crisis epilépticas que habían podido ser registradas mediante EEG o vídeo-EEG, bien en el Hospital Policlínico Universitario Gianbattista Rossi de Verona, en el Hospital Clínico de Valladolid o en cualquiera de los hospitales donde les hubieran seguido. En el conjunto de nuestra población tenían crisis registradas un 62% de pacientes. En los 6 grupos en los que dividimos la población para facilitar el estudio vimos que en todos los grupos el porcentaje de pacientes con crisis registradas fue muy elevado, incluso por encima del porcentaje en la población general, y sólo en el grupo de “casos aislados” el porcentaje de pacientes con crisis registradas fue menor del 50%. En todos los grupos se supera ampliamente el 50% de pacientes con crisis registradas, e incluso en el S. r20 se registraron crisis en el 100% de pacientes. Esto nos da una idea de la gran importancia que tiene el estudio EEG y sobre todo Vídeo-EEG y Vídeo-EEG poligráfico para el diagnóstico y una caracterización lo más precisa posible de las crisis epilépticas, de

manera que se pueda intentar ajustar mejor la medicación y mejorar el diagnóstico precoz.

- RX alterado: en este apartado analizamos los estudios de radiología que tenían los pacientes y contamos como RX alterado sólo aquellos casos en los que se describían alteraciones estructurales claras, sin contar aquellos casos en los que se describían signos de atrofia cortical difusa, o aumento del espacio subaracnoideo o de los ventrículos entre otras alteraciones no estructurales. Teníamos este dato en 94 de los 101 pacientes de la población general, y se vio que presentaban alteraciones estructurales en los estudios de neuroimagen en 23% de los pacientes. En general, el porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones radiológicas estructurales en las pruebas de neuroimagen fue en todos los grupos inferior al 30% de pacientes, salvo en el caso de la lisencefalia, que fue de un 86% de pacientes ya que en el caso de la paciente diagnosticada de S. Smith-Magenis no se encontraron alteraciones estructurales.

- Dismorfismos: en la población general se describieron dismorfismos en un 63% de casos siendo más elevado el porcentaje en los casos de S. Down y lisencefalia/S. Smith-Magenis. En los pacientes diagnosticados de S. Angelman, S. Inv-Dup 15 y en pacientes del grupo de “casos aislados” también se registraron más de un 50% de casos con dismorfismos, por lo tanto, en los pacientes de estos grupos en los que no se detectaron dismorfismos claros, como en el S. r20 en el que se describieron dismorfismos sólo en un caso, el estudio detallado del tipo de crisis epilépticas y de los trazados EEG puede ser de especial importancia para intentar un diagnóstico precoz en pacientes en los que en principio no se sospecharía una alteración cromosómica al no presentar dismorfismos.

- Deficit cognitivo: mientras las pacientes diagnosticadas de S. r20 presentaron todas menos una un déficit cognitivo leve, en el resto de grupos estudiados se describió un déficit cognitivo medio-grave en un alto porcentaje de pacientes, llegando al 100% de los casos en los pacientes diagnosticados de S. Angelman y S. Inv-Dup 15.

- Lenguaje ausente: la ausencia del lenguaje se encontró sólo en un 31% de casos en el total de nuestra población. Llama mucho la atención que el único grupo que supera este porcentaje es el S. Angelman, en el que se describe la ausencia del lenguaje en un 74% de pacientes. En el resto de grupos de estudio el porcentaje de pacientes con ausencia del lenguaje fue menor, llamando la atención que en la Inv-Dup (15), el S. r20 y el S. Down ningún paciente presentó ausencia de lenguaje, en la lisencefalia/S. Smith-Magenis sólo ocurrió en un paciente, y en el grupo de “casos aislados” se describió en

13 de los 45 pacientes. Este dato resulta de bastante utilidad, ya que las alteraciones del lenguaje son muy frecuentes en los pacientes que presentan crisis, y el hecho de saber en qué alteración es más frecuente, una ausencia del lenguaje o sólo un déficit del lenguaje, puede ayudar también al diagnóstico.

- Déficit del lenguaje: el déficit del lenguaje, sin llegar a estar ausente se describió en 24 de los 101 pacientes de la población general, no encontrándose ningún paciente en el grupo del S.r20. Por tanto, los pacientes con S. r20 no presentan en principio ninguna alteración del lenguaje, cosa que sí ocurre en el resto de grupos estudiados en mayor o menor medida.

- Tetraparesia hipotónico-distónica: esta alteración se encontró en pocos casos, sólo en 11 de los 101 pacientes de la población general (11%). Por encima del porcentaje general se encontró en la lisencefalia/S. Smith-Magenis y la Inv-Dup (15), en 2 de los 7 casos (29%) y en el grupo de “casos aislados” en un 13%.

- Hipotonía: esta alteración sin embargo fue más prevalente, encontrándose en un 41% de casos, pero se ve que hay alteraciones cromosómicas en las que es más frecuente encontrarlo. En el grupo de la Lisencefalia/S. Smith-Magenis se encontró en un 100% de los casos, en el S. Down en un 67%, en la Inv-Dup (15) en un 57%, y en el grupo de “casos aislados” en un 49% de casos. Sin embargo no se describió en ningún caso de los pacientes diagnosticados de S. r20 o de S. Angelman.

- Ataxia: esta alteración fue poco común en el conjunto de nuestra población, describiéndose sólo en un 27% de casos, sin embargo fue muy habitual encontrarlo en el S. Angelman, describiéndose en un 91% de casos. En el S. r20 se describió en 2 casos (29%) y en el grupo de “casos aislados” en un 9% de casos, sin embargo no se encontró en la lisencefalia/S. Smith-Magenis, la Inv-Dup (15) o el S. Down.

- Distonía: esta alteración fue aún menos prevalente, describiéndose sólo en dos casos de la población general, que pertenecían los dos al grupo de “casos aislados”, con lo cual no se describió en ningún otro paciente de las otras alteraciones cromosómicas estudiadas.

- Hipertonía: esta alteración se comportó similar a la distonía, ya que sólo se describió en 5 casos de la población general que pertenecían al grupo de “casos aislados”.

- Encefalopatía epiléptica: en este apartado se incluyeron los casos que sufrieron una encefalopatía epiléptica tanto transitoria como permanente, en el sentido de que, por ejemplo en los casos de S. r20 en los que presentaron todos una situación de estado de mal epiléptico no convulsivo prolongado, o en los casos en los que presentaron en algún

momento un síndrome de West se les ha contado como encefalopatía epiléptica para indicar que la presentaron en algún momento de su evolución. Teniendo en cuenta que no es que permaneciesen en una situación de encefalopatía epiléptica permanente, sino transitoria o permanente, se encontró esta situación en 55 pacientes del total de los 101 pacientes. En todos los grupos de estudio el porcentaje de pacientes que lo presentaron fue mayor, salvo en el grupo de “casos aislados” que se describió sólo en 10 casos (22%), y osciló entre el 71% y el 100% de casos que la sufrieron en el resto de grupos. En el S. r20 por ejemplo, como en todos los casos se registró una situación de estado de mal epiléptico no convulsivo prolongado, se indicó que el 100% de los pacientes presentaron un cuadro de encefalopatía epiléptica, pero fue transitoria en todos los casos.

Resumiendo los hallazgos más relevantes, en cuanto al déficit cognitivo, en nuestra población se vio que mientras los pacientes con S. InvDup 15 y S. Angelman desarrollaban un déficit cognitivo medio-grave en el 100% de los casos, el déficit cognitivo tiende a ser bajo en los pacientes afectados de S. r20, y más variable en el resto de grupos. No se observaron déficits de lenguaje en los casos con S. r20, mientras que el lenguaje estaba ausente en el 100% de los casos de S. Angelman, y en un gran porcentaje de pacientes afectados de S. Inv-Dup 15. En las alteraciones motoras, la más prevalente fue la hipotonía. La ataxia fue muy prevalente en el S. Angelman. La distonía y la hipertonía fueron hallazgos poco comunes. El desarrollo de encefalopatía epiléptica en algún momento del seguimiento fue muy prevalente en todos los grupos. Aunque no hemos analizado especialmente las alteraciones psiquiátricas asociadas a los pacientes de nuestra muestra, sí que llama la atención que se indicaban comportamientos dentro del espectro autista en varios pacientes diagnosticados de S. Inv-Dup 15, cosa que se describía de manera muy esporádica en el resto de pacientes de nuestra población, pero no hemos hecho un análisis más preciso y quizás podría ser interesante una valoración en un futuro.

En la siguiente tabla se ha intentado resumir el cuadro clínico en relación con la edad de inicio de las crisis y el porcentaje de pacientes en los que los estudios de neuroimagen mostraron alteraciones estructurales, para intentar tener una visión general más clara, de la influencia de cada alteración cromosómica en el cuadro clínico. En los dismorfismos sólo se expresan aquellos que se detectaron de forma precoz.

	Edad media de inicio de las crisis (meses)	Hipertonía	Distonía	Ataxia	Hipotonía	Tetraparesia hipotónico-distónica	Lenguaje ausente	Def cognit medio-grave	Dismorfismos detectados precozmente	RX alterado
Casos aislados	31	5/45 11%	2/45 4%	4/45 9%	22/45 49%	6/45 13%	13/45 29%	31/43 72%	24/45 53%	12/41 29%
Lisencefalia/S. Smith Magenis	8	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	7/7 100%	2/7 29%	1/7 14%	5/6 83%	4/7 57%	6/7 86%
Inv-Dup (15)	6	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	4/7 57%	2/7 29%	0/7 0%	7/7 100%	0/7 0%	1/7 14%
r20	90	0/7 0%	0/7 0%	2/7 29%	0/7 0%	0/7 0%	0/7 0%	1/7 14%	0/7 0%	1/7 14%
Down	9	0/12 0%	0/12 0%	0/12 0%	8/12 67%	1/12 8%	0/12 0%	9/10 90%	6/6 100%	2/9 22%
Angelman	20	0/23 0%	0/23 0%	21/23 91%	0/23 0%	0/23 0%	17/23 74%	23/23 100%	16/23 70%	0/23 0%
Población general	27	5/101 5%	2/101 2%	27/101 27%	41/101 41%	11/101 11%	31/101 31%	76/96 79%	40/95 42%	22/94 23%

Tabla 15. Resumen del cuadro neurológico.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El objetivo principal de nuestro estudio era intentar encontrar características en el tipo de crisis epilépticas y de trazados EEG en pacientes diagnosticados de alteraciones cromosómicas, de manera que se pudiera facilitar un diagnóstico más precoz, ya que en muchas ocasiones los estudios genéticos no son muy accesibles o tardan en encontrar la alteración cromosómica concreta sin una mínima orientación clínica. Además, no en todos los pacientes con alteraciones cromosómicas se encuentran dismorfismos que puedan orientar el diagnóstico, o al menos no hasta pasados unos meses o años de vida, lo cual hace más difícil la sospecha de una alteración cromosómica, mientras que ciertos aspectos del cuadro electro-clínico podrían ayudar al diagnóstico más precoz.

Tras el análisis crítico y discusión de los resultados de nuestro estudio, podemos señalar las siguientes conclusiones:

1.- Los elementos que hemos encontrado que resultan sugestivos de una posible alteración cromosómica tales como: a) Un inicio de las crisis relativamente precoz, casi siempre en los primeros dos años de vida; b) La presencia de dismorfismos; c) y la evidencia de un significativo retraso mental y del lenguaje, solo están presentes en un porcentaje de casos variable de nuestra población (entre el 30 y el 50%), por lo que al menos en la mitad de casos no encontramos que aquellos elementos sean totalmente útiles para una orientación diagnóstica específica. Además, el análisis del grupo de “casos aislados” documenta como, en ausencia de elementos en el cuadro neurológico que permitan el reconocimiento de una entidad sindrómica bien definida, el soporte para el diagnóstico que nos da el estudio de la epilepsia es relativamente modesto.

2.- Nuestro estudio sin embargo, ha contribuido a documentar cómo la identificación de algunos patrones electro-clínicos peculiares y bien definidos, gracias en gran medida a unos estudios Vídeo-EEG poligráficos muy detallados, contribuyen en gran medida al reconocimiento precoz de algunas entidades sindrómicas bien definidas, entre las que subrayamos en particular el S. Inv-Dup (15), el S. r20 y el S. Angelman como aquellas en las cuales la epilepsia, además de constituir en muchos casos el síntoma más evidente

al inicio, se muestra además como el indicador más idóneo para la orientación diagnóstica.

3.- La peculiar asociación de espasmos con crisis “a mínima” correlacionadas con un paroxismo rápido en el EEG en asociación con la presencia de actividad rápida inhabitual, orienta en gran medida hacia la sospecha diagnóstica de S. Inv-Dup (15)

4.- El reconocimiento precoz del patrón electro-clínico peculiar del estado de mal epiléptico mioclónico en un sujeto sin antecedentes personales, déficit del lenguaje y un cuadro similar a una ataxia o con movimientos de sacudidas breves (“jerkly movements”) hace sospechar un posible S. Angelman, muchas veces bastante antes de la aparición de dismorfismos significativos.

5.- La aparición muchas veces dramática e imprevista de crisis parciales complejas con un importante componente de agitación vegetativa o intensamente hipermotoras, seguido de un estado de ausencias atípicas con afasia, asociados a una secuencia subcontinua de punta-onda lenta difusa de predominio bifrontal en un sujeto que por lo demás no muestra alteraciones cognitivas o neurológicas de otro tipo, en una edad comprendida entre los 8 y los 12 años, resulta enormemente sugestivo de un S. r20, con una probable evolución desfavorable, con un desarrollo de una encefalopatía farmacorresistente.

6.- En cuanto a lo referente a los patrones EEG intercríticos, en numerosos casos es posible encontrar paroxismos EEG intercríticos similares por su morfología y comportamiento a aquellos que caracterizan las epilepsias idiopáticas (punta-onda generalizada en paroxismos breves infraclínicos y punta lenta o punta-onda focales o multifocales similares a aquellos de una Epilepsia Rolándica o los de la Epilepsia Occipital Benigna). Estos paroxismos los hemos podido observar como elemento predominante sólo en nuestros “casos aislados” y son excepcionales sin embargo en las otras entidades sindrómicas bien definidas. Su hallazgo, en particular en presencia de un retraso del desarrollo, aunque no sea importante, y en ausencia de antecedentes personales significativos, puede ser compatible con una posible alteración cromosómica y debe por tanto inducir a una investigación diagnóstica en este sentido.

7.- Por lo que respecta a la tipología de las crisis, en nuestra población resulta una observación frecuente el hecho de la aparición de crisis con componentes mioclónicos. Por tanto, la aparición de crisis de semiología mioclónica asociada a un cuadro neuropsíquico caracterizado por retraso mental y dismorfismos, debe ser considerado fuertemente sugestivo de una probable alteración cromosómica.

8.- Finalmente podríamos indicar que, el enorme y rápido progreso del diagnóstico genético puede inducir a pensar que podría ser menos importante el realizar un estudio electro-clínico detallado en cada caso en particular, para realizar en cambio un estudio genético lo más completo posible. Sin embargo, además de que todavía por muchos años el coste de estos análisis será elevadísimo, sólo un adecuado estudio electro-clínico de cada caso en particular es capaz de dar información útil para un adecuado seguimiento y una adecuada valoración pronóstica, ya que por el momento, el tipo de alteración cromosómica encontrada en cada caso no permite saber con certeza la evolución del cuadro neurológico a largo plazo ni el pronóstico en cada paciente.

CONCLUSIONI

L'obiettivo principale del nostro studio era cercare di trovare caratteristiche nel tipo di crisi epilettiche y dei tracciati EEG in pazienti diagnosticati di alterazioni cromosomiche, per cercare di facilitare una diagnosi più precoce, perchè in molti casi gli studi genetici non sono molto accessibili o impiegano troppo tempo per trovare l'alterazione cromosomica precisa senza una minima orientazione clinica. Inoltre, non in tutti i pazienti con alterazioni cromosomiche si trovano dismorfismi che orientino la diagnosi, o forse si trovano dopo alcuni mesi o anni di vita, e quindi risulta più difficile il sospetto d'una alterazione cromosomica, mentre che certi aspetti del quadro elettro-clinico potrebbero aiutare nella diagnosi più precocemente.

Dopo l'analisi critico e discussione dei risultati del nostro studio, possiamo indicare le seguenti conclusioni:

1.- Gli elementi che appaiono essere suggestivi di un possibile disordine cromosomico sono: a) Un esordio delle crisi relativamente precoce per lo più nei primi due anni di vita. b) La presenza di dismorfismi c) e l'evidenza di un significativo ritardo mentale e del linguaggio. Tale elementi tuttavia sono presenti soltanto in una percentuale di casi variabile dal 30 al 50% della popolazione considerata. ne consegue che in almeno la metà dei casi non ci sono elementi utili ad uno specifico orientamento diagnostico. Inoltre l'analisi del gruppo di "casi isolati" documenta come in assenza di elementi che consentano il riconoscimento di un'entità sindromica ben definita il supporto alla diagnosi fornito dallo studio dell'epilessia è relativamente modesto.

2.- Il nostro studio viceversa ha contribuito a documentare come l'identificazione di alcuni ben definiti e peculiari pattern elettroclinici contribuisca fortemente al precoce riconoscimento di entità sindromiche ben definite delle quali sottolineiamo in particolare l'Inv-Dup15, il S. ring 20 e la S. Angelman come quelle nelle quali l'epilessia oltre a costituire spesso il più evidente sintomo d'esordio si rivela anche il più forte indicatore di indirizzo diagnostico.

3.- La peculiare associazione di spasmi associati a crisi a minima con correlato elettrico di breve scarica rapida in associazione alla presenza di attività rapida inabituale indirizza fortemente verso il sospetto diagnostico di S. Inv-Dup 15.

4.- Il precoce riconoscimento del peculiare pattern elettroclinico dello SMM in un soggetto senza antecedenti personali, deficit del linguaggio e quadro simil atassico o con "jerkly mouvements" evoca una probabile S. di Angelman spesso ben prima della comparsa di significativi dismorfismi.

5.- La comparsa spesso in maniera drammatica ed improvvisa di crisi parziali complesse con importante componente di agitazione e vegetativa o intensamente ipermotorie seguite da uno stato d'assenza con afasia associati ad una sequenza subcontinua di POL diffuse a predominanza bifrontale in un soggetto per altro cognitivamente e neurologicamente non compromesso in un'età compresa tra gli 8 ed i 12 anni risulta fortemente evocatore di un S. ring 20 ed altrettanto evocatore di una probabile evoluzione sfavorevole con sviluppo di encefalopatia farmacoresistente.

6.- Per quanto concerne i pattern EEG intercritici. In numerosi casi è possibile riscontrare parossismi EEG intercritici simili per morfologia e comportamento a quelli caratterizzati le forme idiopatiche (PO generalizzate in brevi scariche infracliniche e PL o PO focali o multifocali simili a quelle della Epilessia Rolandica o della Epilessia Occipitale Benigna). Tali parossismi si possono tuttavia osservare come elemento predominante solo nei casi isolati e sono viceversa eccezionalmente presenti nelle entità sindromiche ben definite. Il loro riscontro pertanto in particolare in presenza di ritardo dello sviluppo anche non particolarmente marcato ed in assenza di significativi antecedenti personali può essere compatibile con un possibile disordine cromosomico e deve pertanto indurre ad una ricerca diagnostica in tal senso.

7.- Per quanto concerne la tipologia delle crisi va considerato che risultano di frequente osservazione la ricorrenza di crisi con componente mioclonica e pertanto la comparsa di crisi a semeiologia mioclonica associata ad un quadro neuropsichico caratterizzato ad

ritardo e dismorfismi deve essere considerato fortemente suggestivo di probabile disturbo cromosomico.

8.- Finalmente possiamo segnalare che certamente l'enorme e rapido progresso della diagnostica genetica può indurre a ritenere che sia meno importante effettuare uno studio elettroclinico approfondito dei singoli casi, andando vivversa ad uno studio genetico il più completo possibile. Tuttavia al di là del limite che comunque per molti anni sarà costituito dal costo elevatissimo di tali analisi rimane il fatto che solo un adeguato studio elettroclinico del singolo caso è in grado di fornire informazioni utili ad un'adeguata valutazione prognostica dato che la correlazioni genotipo fenotipo non sono ad oggi in grado di fornire elementi realmente utili in tale ambito.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Adachi N, Onuma T, Nishiwaki S, Murauchi S, Akanuma N, Ishida S, et al. Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: a retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2000 jul;9(5):328–35.
- Aguglia U, Le Piane E, Gambardella A, Messina D, Russo C, Sirchia SM, et al. Emotion-induced myoclonic absence-like seizures in a patient with inv-dup(15) syndrome: a clinical, EEG, and molecular genetic study. *Epilepsia*. 1999 sep;40(9):1316–9.
- Alpman A, Serdaroglu G, Cogulu O, Tekgul H, Gokben S, Ozkinay F. Ring chromosome 20 syndrome with intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005 may;47(5):343–6.
- Andrade DM. Genetic basis in epilepsies caused by malformations of cortical development and in those with structurally normal brain. *Hum. Genet*. 2009 jul;126(1):173–93.
- Arya R., Kabra M., Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord* 2011; 13(1):1-7.
- Atkins L, Miller WL, Salam M. A ring-20 chromosome. *J. Med. Genet*. 1972 sep;9(3):377–80.
- Augustijn PB, Parra J, Wouters CH, Joosten P, Lindhout D, van Emde Boas W. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology*. 2001 sep 25;57(6):1108–11.
- Back E, Voiculescu I, Brünger M, Wolff G. Familial ring (20) chromosomal mosaicism. *Hum. Genet*. 1989 sep;83(2):148–54.
- Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 3:30.
- Battaglia A, and Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord* 2005; 7(3):181-192.
- Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: A clinically recognisable neurogenetic disorder. *Brain & Development* 2005; 27:365-369.

Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, Mazza S, and Neri G. The inv dup(15) síndrome: A clinically recognizable síndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology* 1997; 48:1081-1086.

Beck C, Moulard B, Steinlein O, Guipponi M, Vallee L, Montpied P, et al. A nonsense mutation in the alpha4 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor (CHRNA4) cosegregates with 20q-linked benign neonatal familial convulsions (EBNI). *Neurobiol. Dis.* 1994 nov;1(1-2):95–9.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, and Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676-685.

Bingham PM, Spinner NB, Sovinsky L, Zackai EH, Chance PF. Infantile spasms associated with proximal duplication of chromosome 15q. *Pediatr. Neurol.* 1996 sep;15(2):163–5.

Biraben A, Semah F, Ribeiro M-J, Douaud G, Remy P, Depaulis A. PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. *Neurology*. 2004 jul 13;63(1):73–7.

Borgaonkar DS, Lacaille YE, Stoll C. Usefulness of chromosome catalog in delineating new syndromes. *Birth Defects* 2001; 11(2):87-95.

Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D, Dalprà L, Miozzo M, Micheli R, et al. Relationship between clinical and genetic features in «inverted duplicated chromosome 15» patients. *Pediatr. Neurol.* 2001 feb;24(2):111–6.

Bouilleret V, Semah F, Biraben A, Taussig D, Chassoux F, Syrota A, et al. Involvement of the basal ganglia in refractory epilepsy: an 18F-fluoro-L-DOPA PET study using 2 methods of analysis. *J. Nucl. Med.* 2005 mar;46(3):540–7.

Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 1988 jun;147(5):508–13.

Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittrich B, Schwartz S, Nicholls RD, et al. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nat. Genet.* 1995 abr;9(4):395–400.

Buntinx IM, Hennekam RC, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am. J. Med. Genet.* 1995 mar; 56(2):176–83.

Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev.* 1999 jul;21(5):296–302.

Buoni S, Sorrentino L, Farnetani MA, Pucci L, Fois A. The syndrome of inv dup (15): clinical, electroencephalographic, and imaging findings. *J. Child Neurol.* 2000 jun;15(6):380–5.

Bürger J, Buiting K, Dittrich B, Gross S, Lich C, Sperling K, et al. Different mechanisms and recurrence risks of imprinting defects in Angelman syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1997 jul;61(1):88–93.

Cabrera JC, Martí M, Toledo L, Giné R, Vázquez C. [West's syndrome associated with inversion duplication of chromosome 15]. *Rev Neurol.* 1998 ene;26(149):77–9.

Cambonie G, Houdon L, Rivier F, Bongrand AF, Echenne B. Infantile bilateral striatal necrosis following measles. *Brain Dev.* 2000 jun;22(4):221–3.

Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, Canger R, Carrozzo R, Rossi E, et al. Chromosome 20 ring: a chromosomal disorder associated with a particular electroclinical pattern. *Epilepsia.* 1998 sep;39(9):942–51.

Cardoso C, Leventer RJ, Matsumoto N, Kuc JA, Ramocki MB, Mewborn SK, et al. The location and type of mutation predict malformation severity in isolated lissencephaly caused by abnormalities within the LIS1 gene. *Hum. Mol. Genet.* 2000 dic 12;9(20):3019–28.

Chifari R, Guerrini R, Pierluigi M, Cavani S, Sgrò V, Elia M, et al. Mild generalized epilepsy and developmental disorder associated with large inv dup(15). *Epilepsia.* 2002 sep;43(9):1096–100.

Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *Am. J. Med. Genet.* 1993 abr 1;46(1):12–5.

Clayton-Smith J. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2001;43:476–80.

Combi R, Dalprà L, Tenchini ML, Ferini-Strambi L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy--a critical overview. *J. Neurol.* 2004 ago;251(8):923–34.

Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489–501.

Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.

Conant KD, Thibert RL, Thiele EA. Epilepsy and the sleep-wake patterns found in Angelman syndrome. *Epilepsia*. 2009 nov;50(11):2497–500.

Conlin LK, Kramer W, Hutchinson AL, Li X, Riethman H, Hakonarson H, et al. Molecular analysis of ring chromosome 20 syndrome reveals two distinct groups of patients. *J. Med. Genet.* 2011 ene;48(1):1–9.

Cowan LD: The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:171-181.

Cundiff PE, Anderson SA. Impact of induced pluripotent stem cells on the study of central nervous system disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011 jun;21(3):354–61.

Daber RD, Conlin LK, Leonard LD, Canevini MP, Vignoli A, Hosain S, et al. Ring chromosome 20. *European journal of medical genetics* [Internet]. 2012 feb 22 [citado 2012 jun 6]; Available a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406087>

Dalla Bernardina B, Fontana E, Darra F. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies. In Delgado-Escueta A. V., Guerrini R., Medina M.T., Genton P., Bureau M., and Dravet C (eds.). *Myoclonic Epilepsies*. Lippincott Williams & Wilkins 2005.

Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C.A, and Wolf P (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, John Libbey & Co. Ltd., 2002. pp. 181-202.

Dalla Bernardina B, Pérez-Jiménez A, Fontana E, Colamaria V, Piarfi F, Avesani E, Santorum E, Grimau-Merino R, Tassinari C.A. Electroencephalographic findings associated with cortical dysplasias. In Guerrini R et al.(eds) *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996; 233-243.

Dalla Bernardina B, Trevisan E, Colamaria V, Magaudda A. Epilepsie myoclonique (“Etat de MaCl Myoclonique”) dans les encéphalopathies non progressives. In Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreifuss F.E., and Wolf P (eds.). *John Libbey Eurotext Ltd* 1984.

Dan B, Boyd SG. Angelman syndrome reviewed from a neurophysiological perspective. The UBE3A-GABRB3 hypothesis. *Neuropediatrics*. 2003 ago;34(4):169–76.

De Grouchy J, Plachot M, Sebaoun M, Bouchard R. [F ring chromosome (46, XY, Fr) in a boy with multiple abnormalities]. *Ann. Genet.* 1972 jun;15(2):121–6.

DeLorey TM, Handforth A, Anagnostaras SG, Homanics GE, Minassian BA, Asatourian A, et al. Mice lacking the beta3 subunit of the GABAA receptor have the epilepsy phenotype and many of the behavioral characteristics of Angelman syndrome. *J. Neurosci.* 1998 oct 15;18(20):8505–14.

De Wit M-CY, de Rijk-van Andel J, Halley DJ, Poddighe PJ, Arts WFM, de Coo IFM, et al. Long-term follow-up of type 1 lissencephaly: survival is related to neuroimaging abnormalities. *Dev Med Child Neurol.* 2011 may;53(5):417–21.

Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B. PW71 methylation test for Prader-Willi and Angelman syndromes. *Am. J. Med. Genet.* 1996 ene 11;61(2):196–7.

Eisermann MM, DeLaRaillère A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, Chiron C. Infantile spasms in Down syndrome-effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Research* 2003; 55:21-27.

Elens I, Vanrykel K, De Waele L, Jansen K, Segeren M, Van Paesschen W, et al. Ring chromosome 20 syndrome: Electroclinical description of six patients and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2012 abr;23(4):409–14.

Elghezal H, Hannachi H, Mougou S, Kammoun H, Triki C, Saad A. Ring chromosome 20 syndrome without deletions of the subtelomeric and CHRNA4--KCNQ2 genes loci. *Eur J Med Genet.* 2007 dic;50(6):441–5.

Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, Bonanni P, Gambardella A, Aguglia U. Myoclonic Absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes. *Epilepsia* 1998; 39:660-3.

Elia M, Musumeci SA, Ferri R, and Ayala GF. Chromosome abnormalities and epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:24-27.

Elia M, and Gobbi G. Epilessia ed anomalie cromosomiche. *Gior Neuropsich Età Evol* 2006; 26:37-60.

Elia M. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: an update. *Epilepsia.* 2009 may;50 Suppl 5:41–4.

Engel E. Chromosome 15 uniparental disomy is not frequent in Angelman syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1991 ago;49(2):459–60.

Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2006 ago;70 Suppl 1:S5–10.

Engel Jr. ILAE Commission report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.

Engel Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47:1558-1568.

Ferlazzo E, Adjien CK, Guerrini R, Calarese T, Crespel A, Elia M, et al. Lennox-Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. *Epilepsia.* 2009 jun;50(6):1587–95.

Faed M, Morton HG, Robertson J. Ring F chromosome mosaicism (46,XY,20r-46,XY) in an epileptic child without apparent haematological disease. *J. Med. Genet.* 1972 dic;9(4):470–3.

Fiumara A, Pittalà A, Cocuzza M, Sorge G. Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Ital J Pediatr.* 2010;36:31.

Flejter WL, Bennett-Baker PE, Ghaziuddin M, McDonald M, Sheldon S, Gorski JL. Cytogenetic and molecular analysis of inv dup(15) chromosomes observed in two patients with autistic disorder and mental retardation. *Am. J. Med. Genet.* 1996 ene 11;61(2):182–7.

Flores-Dinorin L. [Clinical picture of neuroblast migratory disorders]. *Rev Neurol.* 1999 may 16;28(10):990–6.

Fornazzari L, Farcnik K, Smith I, Heasman GA, Ichise M. Violent visual hallucinations and aggression in frontal lobe dysfunction: clinical manifestations of deep orbitofrontal foci. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(1):42–4.

Fraisse J, Bertheas MF, Frère F, Lauras B, Rolland MO, Brizard CP. [Partial monosomy 20q: a new syndrome. Regional assignment of the adenosine deaminase (ADA) locus on 20q132 (author's transl)]. *Ann. Genet.* 1981;24(4):216–9.

Galván-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmartí F-X. Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epileptic Disord.* 2005 mar;7(1):19–25.

Gener B. Síndrome de Smith-MAgenis. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:37-43.

Giardino D, Vignoli A, Ballarati L, Recalcati MP, Russo S, Camporeale N, et al. Genetic investigations on 8 patients affected by ring 20 chromosome syndrome. *BMC Med. Genet.* 2010;11:146.

Gobbi G, Genton P, Pini A, Gurrieri F, Livet M-O. Epilepsies and chromosomal disorders. In: Roger J. Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 4th Ed. London: John Libbey & Co. Ltd 2005, pp.467-492.

Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, Hickey F, Bare M, Gadoth N, Degrauw TJ. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain & Development* 2001; 23:375-378.

Gomes M da M, Lucca I, Bezerra SAM, Llerena J Jr, Moreira DM. Epilepsy and ring chromosome 20: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002 sep;60(3-A):631–5.

Gorla N, Slavutsky I, Lisanti J, Pedrazzini E, Vanella L, Larripa I. Cytogenetic characterization of an extra structurally abnormal chromosome associated with severe mental retardation: inv dup (15) (q13). *Hereditas.* 1998;129(1):1–5.

Grosso S, Pucci L, Di Bartolo RM, Gobbi G, Bartalini G, Anichini C, Scarinci R, Balestri M, Farnetani MA, Cioni M, Morgese G, and Balestri P. Clinical report: Chromosome 18 aberrations and epilepsy: A review. *Am J Med Genet A* 2005; 134:88-94.

Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelman syndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatr Drugs.* 2003;5(10):647–61.

Gurrieri F, Battaglia A, Torrisi L, Tancredi R, Cavallaro C, Sangiorgi E, Neri G. Pervasive developmental disorder and epilepsy due to maternally derived duplication of 15q11-q13. *Neurology* 1999; 52:1694-7.

Handforth A, Delorey TM, Homanics GE, Olsen RW. Pharmacologic evidence for abnormal thalamocortical functioning in GABA receptor beta3 subunit-deficient mice, a model of Angelman syndrome. *Epilepsia.* 2005 dic;46(12):1860–70.

Harner PF, and Sannit T. Una revision del sistema internacional diez-veinte de colocación de electrodos. Grass Instrument Company, 1985.

Herrero M-T, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 2002 ago;18(8):386–404.

Herrgård E, Mononen T, Mervaala E, Kuusela L, Aikiä M, Stenbäck U, et al. More severe epilepsy and cognitive impairment in the offspring of a mother with mosaicism for the ring 20 chromosome. *Epilepsy Res.* 2007 ene;73(1):122–8.

Herva R, Saarinen I, Leikkonen L. The r(20) syndrome. *J. Med. Genet.* 1977 ago;14(4):281–3.

Hirasawa R, Feil R. Genomic imprinting and human disease. *Essays Biochem.* 2010 sep 20;48(1):187–200.

Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann. Neurol.* 1993 dic;34(6):835–41.

Holmes GL. Genetics of epilepsy. In: Holmes G.L. (eds). *Diagnosis and management of seizures in children.* Saunders Company, Philadelphia. 1987; 56-71.

Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. *Brain.* 1997 jun;120 (Pt 6):939–53.

Jacobs J, Bernard G, Andermann E, Dubeau F, Andermann F. Refractory and lethal status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Epileptic Disord.* 2008 dic;10(4):254–9.

Jennings MT, and Bird T.D. Genetic influences in the epilepsies. *Am J Dis Child* 1981; 135:450-7.

Kalousek DK, Thérien S. Deletion of the short arms of chromosome 20. *Hum. Genet.* 1976 sep 10;34(1):89–92.

Kaplan LC, Wharton R, Elias E, Mandell F, Donlon T, Latt SA. Clinical heterogeneity associated with deletions in the long arm of chromosome 15: report of 3 new cases and their possible genetic significance. *Am. J. Med. Genet.* 1987 sep;28(1):45–53.

Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat. Genet.* 1997 ene;15(1):70–3.

Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM Jr, Lalande M, Latt SA. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am. J. Med. Genet.* 1989 feb;32(2):285–90.

Kobayashi K, Inagaki M, Sasaki M, Sugai K, Ohta S, Hashimoto T. Characteristic EEG findings in ring 20 syndrome as a diagnostic clue. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 oct;107(4):258–62.

Kobayashi A, Ito M, Okada M, Yoshioka K. [A case of 15p tetrasomy associated with infantile spasms]. *No To Hattatsu*. 1994 ene;26(1):74–7.

Kumada T, Ito M, Miyajima T, Fujii T, Okuno T, Go T, et al. Multi-institutional study on the correlation between chromosomal abnormalities and epilepsy. *Brain Dev*. 2005 mar;27(2):127–34.

Laan LA, den Boer AT, Hennekam RC, Renier WO, Brouwer OF. Angelman syndrome in adulthood. *Am. J. Med. Genet*. 1996 dic 18;66(3):356–60.

Laan LA, Renier WO, Arts WF, Buntinx IM, vd Burgt IJ, Stroink H, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia*. 1997 feb;38(2):195–9.

La Vega-Talbot M, Duchowny M, Jayakar P. Orbitofrontal seizures presenting with ictal visual hallucinations and interictal psychosis. *Pediatr. Neurol*. 2006 jul;35(1):78–81.

Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, Stauffer D, O’Connell P, Nakamura Y, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature*. 1989 feb 16;337(6208):647–8.

Macleod S, Mallik A, Tolmie JL, Stephenson JBP, O’Regan ME, Zuberi SM. Electro-clinical phenotypes of chromosome disorders associated with epilepsy in the absence of dysmorphism. *Brain Dev*. 2005 mar;27(2):118–24.

Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S, LaFranchi S. Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *Am. J. Med. Genet*. 1987 dic;28(4):829–38.

Matarese CA, Renaud DL. Classical (type I) lissencephaly and Miller-Dieker syndrome. *Pediatr. Neurol*. 2009 abr;40(4):324–5.

Matsumoto A, Kumagai T, Miura K, Miyazaki S, Hayakawa C, Yamanaka T. Epilepsy in Angelman syndrome associated with chromosome 15q deletion. *Epilepsia*. 1992 dic;33(6):1083–90.

Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat. Genet*. 1997 ene;15(1):74–7.

Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer’s disease and seizures. *Brain Dev*. 2005 jun;27(4):246–52.

Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Girardot L, Mattei MG, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur. J. Hum. Genet*. 1999 mar;7(2):131–9.

Munari C, Mai R, Tassi L, Francione S, Lo Russo G, Minotti L, Kahane P. Symptoms differentiating «temporal» and «frontal» complex partial seizures. In Avanzini G., Beaumanoir A., and Mira L (eds.). *Limbic Seizures in children*. John Libbey & Co. Ltd. 2001; pp. 137-146.

Nagaratnam N, Nagaratnam K, Ng K, Diu P. Akinetic mutism following stroke. *J Clin Neurosci*. 2004 ene;11(1):25–30.

Nicholls RD, Pai GS, Gottlieb W, Cantú ES. Paternal uniparental disomy of chromosome 15 in a child with Angelman syndrome. *Ann. Neurol*. 1992 oct;32(4):512–8.

Nishiwaki T, Hirano M, Kumazawa M, Ueno S. Mosaicism and phenotype in ring chromosome 20 syndrome. *Acta Neurol. Scand*. 2005 mar;111(3):205–8.

Odom LN, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 dic;17(6):517–22.

Ottman R. Family studies. In: Engel J. and Pedley T.A., ed. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1997: 177.

Pancoast M, Dobyns W, Golden JA. Interneuron deficits in patients with the Miller-Dieker syndrome. *Acta Neuropathol*. 2005 abr;109(4):400–4.

Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum. Genet*. 2009 jul;126(1):195–214.

Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure*. 2008 abr;17(3):211–7.

Petit J, Roubertie A, Inoue Y, Genton P. Non-convulsive status in the ring chromosome 20 syndrome: a video illustration of 3 cases. *Epileptic Disord*. 1999 dic;1(4):237–41.

Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q 13.2. *Nat. Genet*. 1995 may;10(1):117–8.

Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics - past, present, and future. *Current Opinion in Genetics & Development* 2011; 21:325-332.

Porfirio B, Valorani MG, Giannotti A, Sabetta G, Dallapiccola B. Ring 20 chromosome phenotype. *J. Med. Genet*. 1987 jun;24(6):375–7.

Robinson WP, Wagstaff J, Bernasconi F, Baccichetti C, Artifoni L, Franzoni E, et al. Uniparental disomy explains the occurrence of the Angelman or Prader-Willi syndrome in patients with an additional small inv dup(15) chromosome. *J. Med. Genet.* 1993 sep;30(9):756–60.

Roden WH, Peugh LD, Jansen LA. Altered GABA(A) receptor subunit expression and pharmacology in human Angelman syndrome cortex. *Neurosci. Lett.* 2010 oct 15;483(3):167–72.

Saitoh S, Harada N, Jinno Y, Hashimoto K, Imaizumi K, Kuroki Y, et al. Molecular and clinical study of 61 Angelman syndrome patients. *Am. J. Med. Genet.* 1994 ago;52(2):158–63.

Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain.* 1995 feb;118 (Pt 1):61–73.

Schinzel A, Niedrist D. Chromosome imbalances associated with epilepsy. *Am. J. Med. Genet.* 2001;106(2):119–24.

Serrano-Castro PJ. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology.* 2002 mar 26;58(6):987; author reply 987.

Silva ML, Cieuta C, Guerrini R, Plouin P, Livet MO, Dulac O. Early clinical and EEG features in infantile spasms in Down síndrome. *Epilepsia* 1996; 37(10):977-982.

Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Scheffer IE, and Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43:127-40.

Smigielska-Kuzia J, Sobaniec W, Kułak W, Boćkowski L. Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome. *J. Child Neurol.* 2009 abr;24(4):416–20.

Sorge G, Sorge A. Epilepsy and chromosomal abnormalities. *Italian Journal of Pediatrics* 2010; 36:36.

Spalice A, Parisi P, Nicita F, Pizzardi G, Del Balzo F, Iannetti P. Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects. *Acta Paediatr.* 2009 mar;98(3):421–33.

Stafstrom CE. Epilepsy in Down syndrome: clinical aspects and possible mechanisms. *Am J Ment Retard.* 1993;98 Suppl:12–26.

Steinlein O, Smigrodzki R, Lindstrom J, Anand R, Köhler M, Tocharoentanaphol C, et al. Refinement of the localization of the gene for neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (CHRNA4) to human chromosome 20q13.2-q13.3. *Genomics*. 1994 jul 15;22(2):493–5.

Takeda Y, Baba A, Nakamura F, Ito M, Honma H, Koyama T. Symptomatic generalized epilepsy associated with an inverted duplication of chromosome 15. *Seizure*. 2000 mar;9(2):145–50.

Thiel RJ, Fowkes SW. Down syndrome and epilepsy: a nutritional connection? *Med. Hypotheses*. 2004;62(1):35–44.

Thomsen SG, Petersen MB, Andersen EA, ostergaard GZ, Lindenberg S. A case of the ring 20 syndrome. *Ann. Genet*. 1989;32(2):111–3.

Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil*. 2006 mar 15;28(5):299–305.

Turnbull J, Lohi H, Kearney JA, Rouleau GA, Delgado-Escueta AV, Meisler MH, Cóssete P, and Minassian BA. Sacred disease secrets revealed: the genetics of human epilepsy. *Human Molecular Genetics* 2005;14:2491-2500.

Uchida IA, Lin CC. Ring formation of chromosomes nos. 19 and 20. *Cytogenetics*. 1972;11(3):208–15.

Uemura N, Matsumoto A, Nakamura M, Watanabe K, Negoro T, Kumagai T, et al. Evolution of seizures and electroencephalographical findings in 23 cases of deletion type Angelman syndrome. *Brain Dev*. 2005 ago;27(5):383–8.

Valente KD, Andrade JQ, Grossmann RM, Kok F, Fridman C, Koiffmann CP, et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia*. 2003 ago;44(8):1051–63.

Valente KD, Koiffmann CP, Fridman C, Varella M, Kok F, Andrade JQ, et al. Epilepsy in patients with angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch. Neurol*. 2006 ene;63(1):122–8.

Valente KD, Freitas A, Fridman C, Varela M, Silva AE, Fett AC, Koiffmann CP. Inv dup(15): Is the electroclinical phenotype helpful for this challenging clinical diagnosis? *Clin. Neurophysiol*. 2006; 117:803-809.

Verrotti A, Spalice A, Ursitti F, Papetti L, Mariani R, Castronovo A, et al. New trends in neuronal migration disorders. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2010 ene;14(1):1–12.

Vignoli A, Canevini MP, Darra F, La Selva L, Fiorini E, Piazzini A, et al. Ring chromosome 20 syndrome: a link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children. *Epilepsia*. 2009 nov;50(11):2420–7.

Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, Biraben A, Plouin P, Telvi L, et al. Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia*. 2006 mar;47(3):543–9.

Webb T. Inv dup(15) supernumerary marker chromosomes. *J. Med. Genet.* 1994 ago;31(8):585–94.

Webb T, Hardy CA, King M, Watkiss E, Mitchell C, Cole T. A clinical, cytogenetic and molecular study of ten probands with supernumerary inv dup (15) marker chromosomes. *Clin. Genet.* 1998 ene;53(1):34–43.

Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am. J. Med. Genet.* 1995 mar 27;56(2):237–8.

Williams CA, Gray BA, Hendrickson JE, Stone JW, Cantú ES. Incidence of 15q deletions in the Angelman syndrome: a survey of twelve affected persons. *Am. J. Med. Genet.* 1989 mar;32(3):339–45.

Williams CA. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 nov 15;154C(4):432–7.

Wolf P. Basic principles of the ILAE syndrome classification. *Epilepsy Res.* 2006 ago;70 Suppl 1:S20–26.

Wynshaw-Boris A, Pramparo T, Ha Youn Y, Hirotsume S. Lissencephaly: Mechanistic insights from animal models and potential therapeutic strategies. *Semin Cell Dev Biol.* 2010 oct; 21(8):823-830.

Yamadera H, Kobayashi K, Sugai K, Suda H, Kaneko S. A study of ring 20 chromosome karyotype with epilepsy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998 feb;52(1):63–8.

Yamanouchi H, Imataka G, Nakagawa E, Nitta A, Suzuki N, Hirao J, et al. An analysis of epilepsy with chromosomal abnormalities. *Brain Dev.* 2005 ago;27(5):370–7.

Zou YS, Van Dyke DL, Thorland EC, Chhabra HS, Michels VV, Keefe JG, et al. Mosaic ring 20 with no detectable deletion by FISH analysis: Characteristic seizure disorder and literature review. *Am. J. Med. Genet. A.* 2006 ago 1;140(15):1696–706.

ANEXOS

ANEXOS

Tabla. 3

En RX indicamos si los estudios de imagen mostraron alteraciones estructurales o no. Si estaban alterados pero no eran alteraciones estructurales claras, por ejemplo, aumento de los ventrículos laterales o del espacio subaracnoideo, se han contado como normales. En los dismorfismos en esta tabla se indican todos los que los presentaron a lo largo de su seguimiento, no sólo de manera precoz. (N= normal; alt= alterado)

S. ANGELMAN	N= 23					
Alteración cromosómica	Iniciales clave	Sexo	Crisis regist	RX	Dismorf	Retraso Psicom
Test metilac positiva-Angelman	MCS	F	Sí	RMN: N	Sí	G
del 15q11-q13	PV	F	Sí	TC y RMN: N	Sí	G
test posti para Angelman	ZD	F	No	TC: N	Sí	G
test metilac positiva (exon1)	GE	F	Sí	RMN: N	Sí	G
del 15q11.2-12	GGD	F	Sí	RMN: N	No	M
Mutac gen UBE3A	TF	F	No	TC: N	Sí	G
del 15q11-q13	PS	F	Si	RMN: N	No	M
test metilac posit	PLG	M	¿?	TC: N	Sí	G
mutac gen UBE3A (exon 9)	GS	M	Sí	RMN: N	No	M
del 15q11-q13	AS	F	No	RMN: N	Sí	G
del interstis segm prox15q	CS	F	Sí	RMN: N	Sí	M
del 15q11.2 (microdel)	DC	F	Sí	RMN: N	Sí	G
Microdel; test meti posit	ZJ	F	Sí	RMN :N	No	G
del 15q11-q13, test metilac posit	EP	M	No	RMN: N	Sí	G
del 15q11-q13	DE	F	¿?	RMN: N	No	G
microdel	FJ	F	Si	RMN: N	Sí	G
del 15q11-q12	DCN	F	Si	TC y RMN: N	Sí	M
test metilac posit (3/97)	DRA	M	Sí	RMN: N	Sí	M
del o DU	CF	M	Sí	TC: N	Sí	G
microdel, test metilac posit	FT	M	No	RMN: N	No	M
del 15q11-q12	BR	M	Si	RMN: N	Sí	G
delección	CHE	M	No	TC: N	Sí	G
del 15q11-q13	CE	M	Sí	TC: N RMN: N	No	G
*S. DOWN	N= 12					
Alteración cromosómica	Iniciales clave	Sexo	Crisis regist	RX	Dismorfismos	
47,XX+21	BMR	F	No	RMN: N	-	M-G
47,XY+21	BRA	M	Sí	RMN: alt	Sí	G
47,XY+21	PL	M	Sí	RMN: alt	Sí	G
47,XY+21 libre	PVL	M	Sí	Eco embarazo:N	Sí	M
Down	SE	F	Sí	Eco embarazo: N	Sí	-
47,XY+21	CT	M	No	RMN: N	Sí	M
Down	ZS	M	No	-	-	-
Down	CAL	M	Sí	TC: N	Sí	L
47,XX,+21	CEM	F	Sí	-	-	G
Trisomía 21	DA	M	Sí	-	-	G
47,XY+21 inv pericéntrica Y	MMT	M	Sí	TC: N	-	G
Down	MSM	M	Sí	TC: N	-	G

r20	N= 7					
Alteración cromosómica	Iniciales Clave	Sexo	Crisis regist	RX	Dismorfismos	Retraso Psicom
46,XX,r(20)[26]46,XX [24] mosaico	DPG	F	Sí	TC,RMN,SPECT: N	Sí	L
46,XX,r(20)(p13,q13)[12]46,XX[38]	SF	F	Sí	RMN: N	No	L
46,XX,r(20)[53]46,XX[47]	CD	F	Sí	RMN: N. SPECT: alt temporal mesial izda	No	L
46,XX,r(20)(p13q13.3)[60]46,XX[40]	GM	F	Sí	Eco, TC, RMN:N RMN (2007): N	No	L
46,XX,r(20)(p13q13.39	GNG	F	Sí	RMN: N	No	L
46,XX,r(20)(p13q13)[11]46,XX[39]	PLE	F	Sí	TC y RMN: N	No	L
46,XX,r(20)(p13q13.3)[20]46,XX[10]	EPC	F	Sí	TC: N RMN: alt cerebelosa PET y SPECT: alt	No	M
Inv-Dup 15	N= 7					
Alteración cromosómica	Iniciales clave	Sexo	Crisis regist	RX	Dismorfismos	Retraso Psicom
Inv.dup.(15), 15pter→15q11:15q13→15pter	RA	F	Sí	RMN: N	Epicanto	G
47XY,mar.ish.dic.(15;15)(q12;q12) (D15S11+TUPLE-)	IA	M	Sí	RMN: N	Sí	M
47XY,inv.dup.(15p)	PDV	M	Sí	RMN: alt micropoligiria frontal dcha. Atrofia F-T izda	No	G
46XX+mar.Inv.dup.(15)	PCG	F	Sí	RMN: N	No	G
Inv.du.(15)	RG	F	Sí	RMN: N	No	G
47XY,+mar(15pter→15q12:15q12→pter)	LA	M	Sí	RMN: N	Sí	G
47XY+der(15)(15pter→15q1:15q11→15pter	BC	M	No	RMN: N	Sí	G
LISENCEFALIA	N= 7					
Alteración cromosómica	Iniciales clave	Sexo	Crisis regist	RX	Dismorfismos	
46,XX;del.17p11.2 (sdr. Di Smith-Magenis)	AV	F	Sí	Eco: N	Sí	G
46,XX,ish del(17p13.3p13.3)(D17S379-) Síndr. Miller-Dieker	AG	F	No	RMN: alt.	No	Peque
46,XX,ish del(17)(p13.3)(LIS1-)	ME	F	Sí	RMN: alt	No	L
46,XX,17p- Síndr. Miller-Dieker	RF	F	Sí	TC: alt	Sí	G
Miller-Dieker (no más datos)	TG	F	¿?	TC: alt	Sí	G
46,XX del en la región 17p13.3 (implicado el gen LIS1)	DD	F	Sí	RMN: alt	Sí	G
Mutación 118-11 del cr17 a cargo del intrón 3 (lo ven con el análisis molecular del gen LIS1)→ paquigiria	LR	F	Sí	RMN: alt	No	G

Tabla 3 Continuación

CASOS AISLADOS	N= 45					
Alteración cromosómica	Iniciales clave	Sexo	Crisis regist	RX	Dismorf	Retraso Psicom
46,X,psu idic(X)(pter-->q21::q21-->pter)	FF	F	No	TC: N RMN: N	Sí	L
duplicación Xq21.33-q25 46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+, wcpY+, DXZ1+)(Enf de Pelizaeus- Merzbacher Por alt del gen PLP	PC	F	No	TC y RMN: alteración importante	Sí	G
46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)	CS	F	No	TC: N	No	M
46XY5q+ (incontinencia pigmenti-Ito)	GG	M	No	TC y RMN: N	Sí	G
46XX +centrómero en el 20% de las metafasas	MS	F	Sí	TC: N RMN: alt	No	L
(S. Coffin Siris)	SI	F	No	-	Sí	G
46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33	BA	F	Sí	RMN: alt. Zona de micropoligiria.	No	G
Delección intersticial del brazo corto del cr 2	SA	M	No	RMN: N	No	G
46,XY del (9p) // 46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 e duplicación de la región 16q22.2-q24.3	PG	M	Sí	RMN: N	Sí	G
46,XY,dup(3)(p24.3p25.1) (trisomía parcial 3p)	LM	M	No	-	No	L
Síndrome de Pierre Robin	IF	F	No	TC y RMN: N	No	No
S. Pallister Killian mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)	*AF	M	No	RMN: N	Sí	M
S. di Noonan /Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello	AB	F	No	TC y RMN: alt	Sí	M-G
46,XY,8p+	BM	M	No	TC: N	No	M
46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo	MM	F	Sí	TC y RMN: N	No	G
49, XXXXY	*RL	M	Sí	TC: N RMN: muy alt	Sí	M
TURNER 60%46,XX, 40%46,X0	*PE	F	No ¿?	RMN: N	No	M-G
Del 8p- 46,XX,invdup(8p):ish(invdup(8p))(D8S1819- ,D8S1706+,D8S256+)	VS	F	No	RMN: alt	Sí	M
47,XYY	*ZE	M	No	RMN: N	Sí	L
Del 1p36.3	TN	M	Sí	TC y RMN: N	Sí	G
47, XXY Klinefelter	*BFL	M	Sí	TC y RMN: N	No	G
Cromosoma 21 en anillo 45,XX-21; 46,XX; 46,XX, r(21)	CM	F	Sí	RMN: alt	No	M-G
Cromosoma 21 en anillo. 46, XY, r(21)(11q22.1)	LN	M	Sí	TC y RMN: N	Sí	M
Tetrasomía 18 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)	*SGP	M	Sí	RMN: N	Sí	L

Del 18p (inversión pericéntrica) Cariotipo: 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)	FVS	M	Sí	TC: N RMN: alt	Sí	G
18q-	SGL	M	No	TC: N RMN: alt esclerosis temporal mesial izda	Sí	L
18q- de novo Cariotipo: 46,XX,del(18)(q21→qter)	PDC	F	No	RMN: N	Sí	M
18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (Mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)	DBK	M	Sí	RMN: alt polimicrogiria fronto-parietal bilateral, más dcha.	Sí	M-G
Cromosoma 14 en anillo	DCS	F	No	TC: probable paquigiria bilat	No	L
Cromosom 14 en anillo	FS	F	Sí	TC y RMN: N	No	L
Cornelia di Lange	TA	M	No	TC y RMN: N	Sí	M
Cornelia di Lange	PD	F	No	TCy RMN: N	Sí	M
Trisomía 13 46,XY,-13,+t(13;13)(p12;q13)	*BL	M	Si	TC: N RMN: alt	Sí	L
Trisomía 13	*DPF	M	Si	Eco cerebral: N	Sí	Peque
Sindr. X frágil (Mutación en el locus FRAXA)	SM	F	No	-	No	M
Sindr. X frágil	CG	M	Sí	TC y RMN: N	Sí	G
Prader Willi. Del cr 15.	MT	F	No	TC: N	No	L
Prader Willi con delección 15q11-13	CSS	M	No	-	No	L
46XY,inv.9(p11q13) Heredado de la madre	CA	M	Sí	RMN: N	Sí	M-L
Inv 9	CN	M	No	TC y RMN: N	No	L
Inv 9	SGV	F	No	TC: N	No	L
4p-	FA	F	No	RMN: alt hipoplasia c.c.	Sí	G
46XX,del(4)(p16)	GC	F	No (postcrisis)	TC: N	Sí	G
46,XY.ish del(4)(p16.3)(WHS x2,D4S3360-)	SG	M	Sí	RMN: N	No	M-G
46,XX,del(4)(p15.33)	SS	F	Sí	TC y RMN: N	Sí	G

Tabla 3-Continuación. Esquema de las alteraciones cromosómicas esquematizadas incluidas

Cromosomopatía	Nº pacientes	Sexo (F/M)
S. Angelman	23	14/9
S. Down	12	3/9
S.Cr. 20 en anillo	7	7/0
S. Inv-dup cr. 15	7	3/4
Lisencefalia clásica	7	7/0
Cr. 4 p-	4	3/1
Inversión 9	3	1/2
Del 18 q-	3	1/2
Prader Wyllie	2	1/1
X- Fragil	2	1/1
Trisomía 13	2	0/2
S.Cornelia di Lange	2	1/1
Cr. 21 en anillo	2	1/1
Cr. 14 en anillo	2	2/0
Del 1p36.3	1	M
S. Klinefelter	1	M
XYY	1	M
Del 8 p-	1	F
S. Turner	1	F
Del 18 p-	1	M
Tetrasomía 18	1	M
XXXXY	1	M
Del. Cr. 11	1	F
8p+	1	M
S. Noonan like	1	F
S. Pallister Killian	1	M
Pierre Robin	1	F
Trisomía 3p	1	M
Del 9 p	1	M
Del intersticial del brazo corto del cr 2	1	M
46, X, psu idic (X) (pter→q21→qter)	1	F
Duplicación Xq21,33-q25	1	F
46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)	1	F
46XY 5q1 (incontinencia pigmenti-Ito)	1	M
46 XX +centromero en el 20% del las metafases	1	F
S.Coffis Siris	1	F
46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del (3)(q26.33)	1	F

Tabla 9.- Síntesis de las historias clínicas de los pacientes del grupo de “casos aislados”

Alteración cromosómica	Nº de pacientes	Edad de inicio de las crisis	Anomalías EEG	Crisis	Encefalopatía epiléptica	Retraso psicomotor	Retraso lenguaje	Hipotonía
46,X,psu idic(X)(pter-->q21::q21-->pter)	1-FF	- 3 a con fiebre - 6 a 6m sin fiebre	Multifocales	- TC - Parcial en W. - Gralizada en sño.	No	Borderline QI=71 armonico	Leve	Leve
46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+, wcpY+, DXZ1+) (Enf de Pelizaeus-Merzbacher Por alt del gen PLP)	1-PC	- 16 m	-Focal	- Parciales - Mioclonías masivas	RMN: sí, con alt de sust blanca cerebral. EEG desorganiz	Grave	¿?	Severa. Neuropatía periférica
46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)	1- CS	- 8 a 8m	-Focal - Generalizado	- Parciales -Parciales con gralización 2ª. -Ausencias.	No ¿? Pocos datos, solo por el EEG	¿?	Empeoram	¿?
46XY5q+ (incontinencia pigmenti-Ito)	1-GG	20 meses	-Focal (asimetría interhemisférica)	- Parciales - Febriles -Estado de mal (ausencias mioclónicas)	No indicado	Grave	Sí (pocas palabras o frases, disártrico)	No indicado
46XX +centrómero en el 20% de las metafases	1-MS	4 meses	- Focal - Multifocal (hipsarrítmico de prevalencia dcha - Focal con difusión 2ª (simil-hipsarrítmico)	-Parcial -West (espasmos tónicos - Parciales complejas - Estado de mal de crisis parciales.	Por el West sí tendría una encefalop epilépt	Desarrollo psicom N hasta que empezó con crisis. Luego rtraso leve	Muy leve	No
S. Coffis Siris	1-SI	2-3 años	- Focal: (parece que el EEG está al revés, con el alfa anterior)	- Parciales	No	Grave (comportam autístico)	Lenguaje ausente (sólo dice alguna	No indicado

							palabra y leng gestual y buena comprensión)	
46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33	1-BA	5 meses	- Focal con tendencia a la difusión - MF en sueño	- Tónicas - Espasmos en serie - Parciales	Si	Si		Grave (cefalop hipotónico- distónica)
Delección intersticial del brazo corto del cr 2	1-SA	8 años 7 meses	- Focal	- Tónica febril - Parcial con gralización 2ª	No	Sí grave	Ausente	No (hipertono)
46,XY del (9p) // 46,XY,add(9)(p24?) delezione della regione 9p24.3-p24.2 e duplicazione della regione 16q22.2-q24.3	1-PG	6 m	- Multifocal	- Tónicas - Parciales - Espasmos en serie (encefalopatía epiléptica)	Si	Si grave	¿?	Si (tetraparesia grave hipotónico-distónica)
46,XY,dup(3)(p24.3p25.1) (trisomía parcial 3p)	1-LM	8 m	- PO degradadas, difusas	- Tónicas con fiebre	No	Si leve	Si leve	Si leve
Síndrome de Pierre Robin	1-IF	11 años	- PO difusa en regs ants.	- Parciales tónicas y con visión de luces de colores.	No	No	Sólo en infancia, luego bien	No referido
S. Pallister Killiam mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)	1-AF	11 meses	- Focal - Escasas gralizadas de predominio izdo. - PO gralizada a 3 Hz -- SLI + a 28 Hz.	- Parciales - Mioclonías masivas - Crisis febriles con PO en región temporal izda.	No mencionado, no parece.	Sí, sobre todo motor	Sí, leve	¿?
S. di Noonan /Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello	1-AB	9 años 10 meses	-Focal	-Tónica focal -CTCG	No	Si armónico medio-grave, y tras rehabilitación leve.	Si, sobre todo expresivo con disartria, mejor la comprensión.	Síndrome atáxico.
46,XY,8p+	1-BM	2 años	- Focal	- Crisis febril. - estado de mal convulsivo en un episodio de fiebre.	No	Si, medio. QI:65	Si	Si
46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo	1-MM	6 meses	- Focal. - Multifocal -Críticos: hipsarritmia	- Espasmos en serie c hipsarritmia - Parciales - Tónicas gralizadas.	Si	Si	¿?	Si (tetraparesia hipotónico-distónica)

				- 3 tipos de crisis con la evolución: 1) en sueño crisis clónicas limitadas a un segmento o difusas; 2) crisis tónicas y luego mioclonías difusas; 3) Espasmos en serie al despertar.				
49, XXXXY	1-RL	1 año y 9 meses	- Focal.	- Parcial con generalización 2ª en sueño y con fiebre	No	Si, medio. QI:68 Alteración de la motricidad de tipo atáxico.	Si, importante	Si
Cromosoma 21 en anillo 45,XX-21; 46,XX; 46,XX, r(21)	CM	8 meses	-Focal - En sueño hasta P-O continua en hemisferio izquierdo.	- Ausencia atípica. - Crisis mioclónicas con fiebre. - Crisis parcial compleja a veces generalizada 2ª (en sueño, a la mañana o al despertarse) - CTCG	No	Si, medio-grave.	Si	Muy leve, cervical en los primeros meses de vida.
Cromosoma 21 en anillo 46, XY, r(21)(11q22.1)	LN	40 días	-Focal	- Crisis convulsivas neonatales. - La mayoría en sueño.	No	Si, medio.	Si	No dicen nada
TURNER 60%46,XX, 40%46,X0	PE	13 años 10 meses	No informes de EEG	- Tónica en sueño. - Dudosas ausencias.	No	Si, medio-grave. QI: 41	Si	No dicen nada.
Tetrasomía 18 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)	SGP	1 año 7 meses	- PO y PPO degradada difusa en W, y se incrementan en sueño. La punta + prevalente en hemisferio izquierdo, en registro T medio-ant. - PO generalizada a 2'5 Hz, a veces precedida	- Ausencias mioclónicas - Crisis febriles	No	Si, moderado.	Si, ausente.	Si, modesta.

			de actividad lenta C-P izada.					
Del 18p (inversión pericéntrica) Cariotipo: 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)	1-FVS	11 meses	- Multifocales + en sño - Similhipsarrítmico. - Espasmos con activ rápida difusa + en hemisf izdo.	- Espasmos en serie - Crisis a mínima - Parciales - Mioclónicas - Encefalopatía epiléptica	Si, grave.	Si, grave. QI:38.	Si, limitado → ausente	Si, marcada. Tetraparesia hipotónico- distónica grave.
18q-	1-SGL	8 años 2 meses	-Focal	- CTCG o 2ª gralizada. - Estado de mal de CTCG + derecho, probablemente 2ª generalizada.	No	Si, leve.	Si	No
18q- de novo Cariotipo: 46,XX,del(18)(q21→qter)	2-PDC	4 meses	-Focal	-Parcial	No	Si, medio. QI: 49.	Si, ausente. (Sordera por alt oído medio)	Si
18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (Mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)	3-DBK	3 meses	¿?	- Acceso mioclónico en serie. - Crisis mioclónicas - CTCG - Mioclonías masivas	No	Si, moderado- severo.	¿?	Si (Al nacim hipoertonía, luego marcada hipotonía axial y global)
Cromosoma 14 en anillo	1-DCS	11 meses	- Focal o difuso	-Atónica ¿? -Tónica→atónica?	¿?	¿?	Si, ausente con 2 a (bilingüismo)	¿?
Cromosom 14 en anillo	2-FS	9 meses	-Focal	-Generalizadas - Parciales con gralización 2ª -Tónica parcial -Estado de mal de crisis parciales lateralizadas a la izda 2ªmente gralizada -Crisis tónicas agrupadas en sño y adormecimiento -Estado de mal no convulsivo	¿? (cerebro- patía?)	Si, modesto	Si, ausente	No

				-CTCG en sueño				
Cornelia di Lange	1-TA	4 a 6m	- Focal. - PO y PPO difusas + en sueño.	-Parcial. - Parcial con generalización 2ª a CTCG con fiebre - Breve estado de mal epiléptico de ausencias. - Ausencias. - Crisis en racimos + en sueño. - Mioclonías masivas.	En principio sí ya que la actividad de fondo no está organizada (no especificado en la historia)		Sí, lenguaje ausente	Tendencia al hipertono. Deambulación tipo atáxica.
Cornelia di Lange	2- PD	2 a	- Focal. - PO degradadas difusas en W y + en sueño.	- Gralizada con fiebre. - Mioclonía masiva y luego crisis con hipertonía.	No (no referido)	Sí.	Sí (traqueostomía)	Hipotonía axial con esquema de hipertono en MMII. Tendencia al hipertono.
46XY,inv.9(p11q13) Heredado de la madre	1-CA	7 a	-Focal. - PPO difusos + en sueño lento, a veces asíncronos.	- Ausencia. -Mioclonías	No	Sí, medio-leve	¿?	Leve hipotonía generalizada.
Inv 9	2- CN	1 a 6m	-Focales -Difusas PO degradada - Multifocalidad en sueño - Tapping + - Actividad rápida inhabitual.	- Crisis convulsivas con fiebre. - Crisis focales con generalización 2ª	No	Sí.	Sí leve.	Hipotonía generalizada, a veces hipertono.
Inv 9	3- SGV	1 día	-Focal.	-Crisis neonatales parciales. - Parciales	¿?	¿?	¿?	-Sí, hipotonía axial asim.
Del 8p-46,XX,invdup(8p);ish(invdup(8p))(D8S1819-,D8S1706+,D8S256+)	1-VS	3 a 1m	-Focal O.	- Parciales probablemente occipitales.		Sí	Sí	-Sí, hipotonía axial
Trisomía 13 46,XY,-13,+t(13;13)(p12;q13)	1-BL	5 meses	- P-PP/OL granizadas - Focal.	-Espasmos aislados -Mioclonías	No	Si ¿? (profesor de apoyo)	Si, ausente (Hipoacusia)	No (hipertonía al

				palpebrales. -Tónicas			neurosensorial)	nacim)
Trisomía 13	2-DPF	2 meses	Hay crisis registradas pero no he encontrados informes ni registros.	-Espasmos seguidos de fase tónica en W sño y adormecim. Frecuentes en el paso W-Sñ y Sñ-W	No	¿? (Poco tiempo de seguim)	¿?	Si (al nacimiento)
47,XXX	1- ZE	4 a	-Activ rápida inhabitual. - Focal -Multifocal.	- Crisis parcial compleja con gralización 2ª +en adormecimiento.	No	Modesto retraso motor	Sí leve.	Leve hipotonía cérico-axial.
Del 1p36.3	1-TN	2 meses	-Focal - Hipsarrítmico con EEG típico aunque algo asim. Aumento de las anom epileptif MF tipo simil hipsarrítmico en sño, siempre con predominio izdo.	-Tónica → clónica (CTCG) 1º en W y luego también en sñ. -Espasmos en racimos. Espasmos asimétricos. -Parciales -Hipsarritmia.	Si	Si	Si, ausente.	Si, marcada → distónico e hipertonia (tetraparesia hipotónico-distónica)
4p-	1-FA	1 año 3 meses	-Focal	-Parcial. Muerte con 2 años 3 meses.	¿?	Si, grave.	¿?	Si, grave (tetraparesia hipotónico distónica)
46XX,del(4)(p16)	2-GC	6 meses	-Focal	-Febriles parciales motoras y gralización 2ª. -Crisis febriles prolongadas que parecen de inicio tónico gralizado	No	Si, importante.	¿?	Si, grave (tetraparesia hipotónico distónica)
46,XY,ish del(4)(p16.3)(WHS x2,D4S3360-)	3-SG	¿?	-Focal - P/O gralizada a 2-3 Hz + en regs ants, sobre todo dcha.	-Posibles ausencias atípicas.	No	Si, medio → grave. QI:45	Si, ausente o limitada.	No
46,XX,del(4)(p15.33)	4-SS	1 año	-PO y PPO gralizadas o en reg C izda. - MF esporádicas - La SLI provoca la aparición de	-Parcial hemisómica derecha. -Posible ausencia con mioclonías palpebrales.	No	Si, grave.	Si, ausente.	Si

			descargas de PP-OL gralizada frecuentemente asociadas con sacudidas sobre todo de brazos.					
47, XXY Klinefelter	1-BFL	9 m	<ul style="list-style-type: none"> - Intercrítico: focal leve. - Crítico: T bilat. Crisis con + alteracs a nivel parasilviano dcho. 	<ul style="list-style-type: none"> - Parciales. - Tónicas. - Crisis subentrantes de ausencia. - Crisis a mínima subentrantes con mioclonías parcelarias subcontinuas. - Espasmos a mínima con mioclonías. 	Grave encefalopatía progresiva. Atrofia cerebral progresiva.	Sí, imp retraso motor y psicomotor.		Tetraparesia distónica con hiperreflexia de las 4 extrems. Hipotonía axial.
Sindr. X frágil (Mutación en el locus FRAXA)	1-SM	2m 1/2	<ul style="list-style-type: none"> - Intercrítico: gralizes de P y PO. Focales de PL independiente en región central dcha y vértice medio. 	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia parcial - Crisis con fiebre y sin fiebre de hipertono difuso 		Si de grado medio.	Si	Componente distónico-atáxico.
Sindr. X frágil	2-CG	4m	<ul style="list-style-type: none"> - Focal. Actividad theta en regs frontales bilats. - Crítico: multifocal. PO rítmica a 2'5 Hz en hemisferio dcho con difusión al hemisferio izdo, y luego PO síncrona e reg T-O izda. 	<ul style="list-style-type: none"> - BdB: parece una epilepsia constitucional mioclónica. - Crisis clónica focal. - Crisis convulsivas generalizadas. - Crisis polimorfos en sueño. - Forma de epilepsia de difícil encuadramiento, algunas parecen focales, otras generalizadas de inicio precoz con 		Sí	Si, lenguaje ausente.	Si, hipotonía axial.

				<p>estatus prolongados y crisis mioclónicas. Sería similar a una epilepsia mioclónica severa o forma indeterminada entre focal y generalizada.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crisis mioclónicas. - Estado de mal convulsivo. - CTCG. - Crisis con y sin fiebre. 				
Prader Willi. Del cr 15.	1-MT	20 gg	No anomalías, y bien organizado.	<ul style="list-style-type: none"> - Crisis febriles. -Crisis tónicas generalizadas con fiebre. 		Si		Si, hipotonía axial
Prader Willi con delección 15q11-13	2-CSS	8 a 3m	-Intercrítico: Focal. P-O continua del sueño. Multifocales.	<ul style="list-style-type: none"> - Crisis parciales breves en sueño. 				Hipotonías marcada. Camina con base aumentada.

ANEXO - Datos detallados de los pacientes con tipos de alteraciones cromosómicas aisladas que presentaron cada tipo de alteración EEG intercrítica:

Actividad rápida inhabitual:

- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24?) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- IF → Síndrome de Pierre Robin
- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- RL → 49, XXXXY
- ZE → 47,XYY
- TN → Del 1p36.3
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)
- PDC → 18q- de novo. 46,XX,del (18)(q21 →qter)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- FS → r14
- CN → Inv 9
- FA → 4p-

No anomalías epileptiformes intercríticas:

- SI → S. Coffis Siris.
- LN → r21. 46,XY,r(21)(11q22.1)
- MT → Prader Willi. Del cr 15

PO continua durante el sueño:

- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- CSS → Prader Willi con delección15q11-13

Focal con generalización 2ª:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- ZE → 47,XYY
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)

SLI positivo:

- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

PO generalizada a 3 c/s:

- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)

Hipsarritmia:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3

- MM → 46,XX,ish del(11)(p15.3) de novo
- TN → Del 1p36.3
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2

Multifocal orgánico:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- MM → 46,XX,ish del(11)(p15.3) de novo
- TN → Del 1p36.3
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2
- CG → Síndrome de X frágil
- CSS → Prader Willi con delección 15q11-13
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

Multifocal funcional:

- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- CN → Inv 9

Focal orgánico:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- MM → 46,XX,ish del(11)(p15.3) de novo
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDPI, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- FS → r14
- BL → trisomía 13. 46,XY,-13,t(13;13)(p12;q13)
- CG → Síndrome de X frágil
- CSS → Prader Willi con delección 15q11-13
- FA → 4p-
- GC → 46XX,del(4)(p16)
- SG → 46,XY,ish del(4)(p16.3)(WHSx2,D4S3360-)
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

Focal funcional:

- FF → 46,X,psu idic(X)(pter →q21::q21 →pter)
- PC → duplicación Xq21.33-q25
- 46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+,wcpY+,DXZ1+)(Enf de Pelizaeus-Merzbacher Por alt del gen PLP)
- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)
- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello

- BM → 46,XY,8p+
- RL → 49, XXXXY
- VS → Del 8p- 46,XX,invdup(8p);ish(invdup(8p))(D8S1819-,D8S1706+,D8S256+)
- ZE → 47,XYY
- TN → Del 1p36.3
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGL → 18q-
- PDC → 18q- de novo. 46,XX,del (18)(q21 →qter)
- DCS → r14
- TA → Cornelio di Lange
- PD → Cornelio di Lange
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)
- CA → 46XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre
- CN → Inv 9
- SGV → Inv 9

ANEXO - Pacientes con tipos de alteraciones cromosómicas del grupo de “casos aislados” que presentaron cada tipo de crisis:

Crisis con la fiebre:

- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- LM → 46,XY,dup(3)(p24.3p25.1) (Trisomía parcial 3p)
- BM → 46,XY,8p+
- RL → 49, XXXXY
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- PD → Cornelio di Lange
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)
- CG → Síndrome de X frágil
- MT → Prader Willi. Del cr 15
- CN → Inv 9
- GC → 46XX,del(4)(p16)

Crisis a mínima:

- BFL → 47,XXY Klinefelter
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)

Crisis atónicas:

- DCS → r14

Crisis tónicas:

- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24?) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- LM → 46,XY,dup(3)(p24.3p25.1) (Trisomía parcial 3p)
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- PE → TURNER 60%46,XX, 40%46,X0
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- DCS → r14
- FS → r14
- BL → Trisomía 13. 46,XY-13,+t(13;13)(p12;q13)
- MT → Prader Willi. Del cr 15
- GC → 46XX,del(4)(p16)

Status de ausencias atípicas:

- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- TA → Cornelia di Lange

Status de CGTC:

- BM → 46,XY,8p+
- SGL → 18q-
- CG → Síndrome de X frágil

Status mioclónico:

- BFL → 47,XXY Klinefelter
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- CG → Síndrome de X frágil

Status focal:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- FS → r14
- CG → Síndrome de X frágil

Espasmos:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- TN → Del 1p36.3
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2
- BL → trisomía 13. 46,XY,-13,t(13;13)(p12;q13)
- DPF → trisomía 13.

Mioclónías masivas:

- PC → duplicación Xq21.33-q25
46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+,wcpY+,DXZ1+)(Enf de Pelizaeus-Merzbacher Por alt del gen PLP)
- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- TA → Cornelia di Lange
- PD → Cornelia di Lange

Crisis mioclónicas:

- MM → 46,XX.ish del(11)(p15.3) de novo
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- CG → Síndrome de X frágil
- CA → 46XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre

Ausencias mioclónicas:

- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- CA → 46XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

Ausencias atípicas:

- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)
- PE → TURNER 60%46,XX, 40%46,X0
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- TA → Cornelia di Lange
- SG → 46,XY.ish del(4)(p16.3)(WHSx2,D4S3360-)

CGTC:

- FF → 46,X,psu idic(X)(pter →q21::q21 →pter)
- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- TN → Del 1p36.3
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGL → 18q-
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- FS → r14
- TA → Cornelia di Lange
- PD → Cornelia di Lange
- CG → Síndrome de X frágil
- CN → Inv 9

Crisis parciales con generalización 2ª:

- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)
- SA → Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- RL → 49, XXXXY
- ZE → 47, XYY
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- SGL → 18q-
- FS → r14
- TA → Cornelia di Lange
- CN → Inv 9
- GC → 46XX,del(4)(p16)

Crisis parciales:

- FF → 46,X,psu idic(X)(pter →q21::q21 →pter)
- PC → duplicación Xq21.33-q25
46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+,wcpY+,DXZ1+)(Enf de Pelizaeus-Merzbacher
Por alt del gen PLP Buscar qué es)
- CS → 46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)
- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- MS (dudoso, ver historia para saber por qué) → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- SI → S. Coffin Siris
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- IF → Síndrome de Pierre Robin
- AF → S. Pallister William mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)

- AB → S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- MM → 46,XX,ish del(11)(p15.3) de novo
- VS → Del 8p- 46,XX,invdup(8p);ish(invdup(8p))(D8S1819-,D8S1706+,D8S256+)
- ZE → 47,XYY
- TN → Del 1p36.3
- BFL → 47,XXY Klinefelter
- CM → cromosoma 21 en anillo. 45,XX-21;46,XX;46,XX,r(21)
- LN → cromosoma 21 en anillo. 46,XY,r(21)(11q22.1)
- FVS → Del 18p (inv pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)
- PDC → 18q- de novo. 46,XX,del(18)(q21 →qter)
- FS → r14
- TA → Cornelia di Lange
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)
- CG → Síndrome de X frágil
- CSS → Prader Willi con delección 15q11-13
- SGV → Inv 9
- FA → 4p-
- GC → 46XX,del(4)(p16)
- SS → 46,XX,del(4)(p15.33)

ANEXO - Edades de inicio de las crisis epilépticas clasificados por franjas de edad en el grupo de “casos aislados”.

Inicio de crisis en los 3 primeros meses de vida → 7 pacientes:

- TN → Del 1p36.3
- LN → cromosoma 21 en anillo. 46,XY,r(21)(11q22.1)
- DBK → 18q- Homozigosis para la mutación IVS6+389C>T en el intrón 6 en CTDP1, en la región 18q23 (mutación típica del síndrome de Marinesco-Sjögren)
- DPF → trisomía 13
- SM → Síndrome de X frágil (mutación en el locus FRAXA)
- MT → Prader Willi. Del cr 15
- SGV → Inv 9

Inicio de las crisis entre los 3 y los 6 meses de vida → 8 pacientes:

- MS → 46XX+centrómero en el 20% de las metafases
- BA → 46,XX,t(2;3)(p15;q27.1)del(3)(q26.33) de novo. Traslocación recíproca de novo con posible microdelección de la región 3q26.33
- PG → 46,XY del(9p)//46,XY,add(9)(p24) delección de la región 9p24.3-p24.2 y duplicación de la región 16q22.2-q24.3
- MM → 46,XX,ish del(11)(p15.3) de novo
- PDC → 18q- de novo. 46,XX,del(18)(q21 → qter)
- BL → trisomía 13. 46,XY,-13,t(13;13)(p12;q13)
- CG → Síndrome de X frágil
- GC → 46XX,del(4)(p16)

Inicio de las crisis entre los 6 y los 12 meses de vida → 8 pacientes:

- LM → 46,XY,dup(3)(p24.3p25.1)(trisomía parcial 3p)
- AF → S. Pallister Killian mos47,XY,+i(12p)[13]/46,XY[47].ish i(12p)(cp12)
- BFL → 47, XXY Klinefelter
- CM → Cromosoma 21 en anillo 45,XX-21; 46,XX; 46,XX, r(21)
- FVS → Del 18p (inversión pericéntrica) 46,XY,inv(18)(p11.32→q11.2)
- DCS → Cromosoma 14 en anillo
- FS → Cromosoma 14 en anillo
- SS → 46,XX,del(4)(p14.33)

Inicio de las crisis entre los 12 meses y los 3 años de vida → 11 pacientes:

- FF → 46,X,psu idic(X)(pter → q21::q21 → pter)
- PC → duplicación Xq21.33-q25
46,X,der(X)dup(X)(q26q28),ish(wcpX+,wcpY+,DXZ1+)(Enf de Pelizaeus-Merzbacher por alt del gen PLP)
- GG → 46XY5q+ (incontinencia pigmento, Ito)
- SI → S. Coffin Siris
- BM → 46,XY,8p+
- RL → 49, XXXXY
- VS → Del 8p- 46,XX,invdup(8p);ish(invdup(8p))(D8S1819-,D8S1706+,D8S256+)
- SGP → Tetrasomía 18. 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(pter x2)
- PD → Cornelia di Lange
- CN → Inv 9
- FA → 4p-

Inicio de las crisis entre los 4 y los 14 años → 10 pacientes:

- CS→46,XX,inv(20)(p12.3q11.22)
- SA→ Delección intersticial del brazo corto del cromosoma 2
- IF→ Síndrome de Pierre Robin
- AB→ S. di Noonan/Síndrome cardio-facio-cutáneo variante Costello
- PE→ TURNER 60%46,XX, 40%46,X0
- ZE→47,XYY
- SGL→18q-
- TA→Cornelia di Lange
- CSS→ Prader Willi con delección 15q11-13
- CA→46XY,inv.9(p11q13) heredado de la madre